Canabinoides:

aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos

Fabio Batista da Costa
Antonia Maria das Graças Lopes Citó
Danielle da Costa Silva

Atena Editora
Ano 2023

Canabinoides:

aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos

Fabio Batista da Costa
Antonia Maria das Graças Lopes Citó
Danielle da Costa Silva

Atena Editora
Ano 2023

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

2023 *by Atena Editora*
Copyright © Atena Editora
Copyright do texto © 2023 Os autores
Copyright da edição © 2023 Atena Editora
Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.
Open access publication by Atena Editora

Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial
Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPar
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Canabinoides: aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Jeniffer dos Santos
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Autores: Fabio Batista da Costa
Antonia Maria das Graças Lopes Citó
Danielle da Costa Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C837 Costa, Fabio Batista da
Canabinoides: aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos / Fabio Batista da Costa, Antonia Maria das Graças Lopes Citó, Danielle da Costa Silva. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-2142-9
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.429231912

1. Canabinoides. I. Costa, Fabio Batista da. II. Citó, Antonia Maria das Graças Lopes. III. Silva, Danielle da Costa. IV. Título.

CDD 615.782

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Admito que fiquei surpreso quando fui convidado para fazer a apresentação desta obra, mas um misto de sensações de alegria e responsabilidade foram intensas. Surpreso pela possibilidade real de poder expressar meu respeito e consideração ao autor: professor brilhante, com uma formação acadêmica impecável na área de química de produtos naturais, e especialmente, um amigo fraterno. Imensa alegria por testemunhar do início ao fim, os vários desafios que motivaram a escolha do tema desta obra e por vê-la concretizada. Na circunstância de quem tem a honra da prioridade na leitura, o que me proponho é transmitir as primeiras impressões e as vivências que acumulei durante a jornada que fiz nestas páginas, inclusive durante o período de escolha do tema. Embora em outras línguas existam muitos livros e artigos sobre canabinoides, em português a carência de literatura relacionada ao tema é grande. Em razão disso, a leitura da obra: "Canabinoides: aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos" apresenta-se como um texto detalhista para auxiliar estudantes e pesquisadores a aprofundarem os estudos de canabinoides. O tema é extremamente extenso, e as aplicações dos compostos derivados da *Cannabis* incluem não apenas uma análise dos aspectos histórico-culturais, mas também uma análise com uma visão químico-farmacológica minuciosa dos produtos da *Cannabis*. Dessa forma, no capítulo 1 foi feita uma introdução detalhada desde o gênero aos narcóticos da *Cannabis*. No capítulo 2 são discutidos com riqueza de detalhes os primeiros estudos químicos e farmacológicos da Cannabis listados pelo autor a partir do século XIX, em seguida, a descoberta do canabidiol e de outros canabinoides naturais, bem como os estudos farmacológicos de receptores canabinoides e os endocanabinoides, no século XX. O estado da arte sobre o potencial terapêutico dos canabinoides é apresentado no capítulo 3. No capítulo 4, o autor descreve os riscos e potencialidades do uso de canabinoides como base para tratamentos em diversos campos da medicina.

Joaquim Soares da Costa Júnior
Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia
do Piauí (IFPI), Campus Teresina Central

APRESENTAÇÃO

Os canabinoides, classe de compostos químicos encontrados, inicialmente, em plantas do gênero *Cannabis*, são objetos de muitos estudos com vistas ao desenvolvimento de medicamentos que auxiliem no tratamento de diversas doenças e síndromes. No entanto, para que este ramo de pesquisa se tornasse possível, um longo caminho foi percorrido desde a domesticação da planta pelos chineses, há aproximadamente 5000 anos, passando pela difusão da *Cannabis* por cinco continentes, à esteira de impérios e suas conquistas, até a descoberta do primeiro canabinoide – o canabinol –, no final do século XIX. Nas décadas seguintes, além do isolamento de novos canabinoides extraídos da planta, uma grande variedade de compostos análogos foi sintetizada com o intuito de elucidar o mecanismo de ação deles no nosso organismo e tirar proveito das propriedades medicinais dos canabinoides, eliminando os inconvenientes efeitos entorpecentes associados à *Cannabis*. Esta busca nos levou a descobrir em nosso organismo certa "molécula da felicidade", uma das substâncias endógenas que fazem a mesma função dos canabinoides. Este livro é uma revisão narrativa que analisa trabalhos considerados relevantes para a construção do conhecimento histórico-cultural, químico e farmacológico acerca dos canabinoides vegetais, sintéticos e endógenos. Trabalhos como este aqui apresentado auxiliam pesquisadores ou os interessados no assunto por oferecer um quadro do estado da arte das pesquisas nesta temática, reunindo as principais pesquisas já realizadas sobre o uso para fins terapêuticos desta promissora classe de substâncias.

(-)-*trans*-CBT – (-)-*trans*-canabitriol
(–)-*trans*-CBT-OEt – (–)-*trans*-10-etoxi-9-hidroxi-$\Delta^{6a}(10^{a})$-tetraidrocanabinol
(–)-*trans*-CBT-OEt-C_3 – (–)-*trans*-10-etoxi-9-hidroxi-$\Delta^{6a}(10^{a})$-tetraidrocanabivarina
(+)-*trans*-CBT – (+)-*trans*-canabitriol
2-AG – 2-araquidonoilglicerol
6',7'-dihydroxy CBG – Carmagerol
8-OH-CBN – Canabinolato de 4-terpenil 8-hidroxicanabinol
8-OH-CBNA – Ácido 8-hidroxicanabinólico A
8-OH-CBT – 8,9-diidroxi-$\Delta^{6a}(10^{a})$-tetraidrocanabinol
CB_1 – Receptor Canabinoide 1
CB_2 – Receptor Canabinoide 2
CBC – Canabicromeno
CBCA A – Ácido canabicromênico A
CBCN – Canabicromanona
CBCV – Canabicromevarina
CBCVA A – Ácido canabicromevarínico A
CBD – Canabidiol
CBDA 9-*O*-CBT éster – Éster de ácido canabidiólico e canabitriol
CBDA A – Ácido canabidiólico A
CBD-C_1 – Canabidiorcol
CBD-C_4 – Canabidiol-C_4
CBDM – Monometil de canabidiol
CBDV – Canabidivarina
CBDVA A – Ácido canabidivarínico A
CBE – Canabielsoin
CBE A – Ácido canabielsóico A
CBE B – Ácido canabielsóico B
CBE-C_3 – Canabielsoin-C_3
CBE-C_3 B – Ácido canabielsóico-C_3 B
CBG – Canabigerol
CBGA – Ácido canabigerólico
CBGAM – Monometiléter do ácido canabigerólico
CBG-C_3 – Ácido canabigerovarínico
CBGM – Monometiléter de canabigerol
CBGV – Canabigerovarina
CBL – Canabiciclol
CBLA A – Ácido canabiciclólico A
CBL-C_3 – Canabicilovarina
CBM – Canabimovona
CBN – Canabinol
CBNA – Ácido canabinólico A
CBN-C_1 – Canabiorcol
CBN-C_2 – Canabinol C_2
CBN-C_3 – Canabivarina

CBN-C_4 – Canabinol C_4
CBND – Canabinodiol
CBND-C_3 – Canabinodivarina
CBNM – Metil éter de canabinol
CBR – Canabiripsol
CBTT – Canabitetrol
CBX – Canabioxepano
cis-CBT – *Cis*-canabitriol
d – dextrogiro
DCBF – Desidrocanabifurano
DDQ – 1,2-dicloro-4,5-dicianoquinona
FDA – US Food and Drug Administration
GVHD – Graft versus Host Disease (Doença Enxerto versus Receptor)
HHC – Hexaidrocanabinol
ICNCP – International Code of Nomenclature for Cultivated Plants (Código Internacional de Nomenclatura para Plantas Cultivadas)
J – Constante de acoplamento
l – Levogiro
NADA – *N*-araquidonoil dopamina
P. E. – Ponto de ebulição
P. F. – Ponto de fusão
PPARα – receptores α ativados por proliferador de peroxissoma
PPARγ – receptores γ ativados por proliferador de peroxissoma
RMN^{1}H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TEA – Transtorno do Espectro Autista
trans-CBT-C_3 – *Trans*-canabitriol-C_3
Trans-Δ^8-THC – *Trans*-Δ^8-Tetraidrocanabinol
Trans-Δ^8-THCA A – Ácido *Trans*-Δ^8-Tetraidrocanabinólico A
Trans-Δ^9-THC – *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinol
Trans-Δ^9-THCA A – Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico A
Trans-Δ^9-THCA B – Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico B
Trans-Δ^9-THCA-C_1 A – Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabiorcólico A
Trans-Δ^9-THCA-C_4 A – Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico-C_4 A
Trans-Δ^9-THC-C_1 – *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabiorcol
Trans-Δ^9-THC-C_4 – *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinol-C_4
Trans-Δ^9-THCV – *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabivarina
Trans-Δ^9-THCV A – Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabivarínico A
TRPV1 – canal catiônicos de potencial receptor transitório subfamília V membro 1
U.V. – Ultravioleta

Canabinóides são compostos originalmente identificados em plantas do gênero *Cannabis* como resultado da busca pelos princípios ativos de preparações como charas, haxixe, bhang e marihuana. Hoje em dia, são conhecidos dezenas de canabinóides naturais (ou fitocanabinóides). Vários canabinóides sintéticos têm sido produzidos para uso como medicamento, especialmente após os primeiros avanços na elucidação dos receptores fitocanabinóides no sistema nervoso e a consequente descoberta das substâncias endógenas a que estes receptores se destinam: os endocanabinóides. Este texto é uma revisão narrativa que tem como objetivo descrever desde a presença da *Cannabis* nas sociedades antigas até a descoberta do sistema endocanabinoide, destacando a descoberta e elucidação estrutural de cada classe de fitocanabinoide e como o estudo destes compostos influenciou decisivamente a pesquisa dos canabinoides sintéticos. O potencial terapêutico de alguns fitocanabinóides e canabinoides sintéticos é oportunamente abordado, com ênfase nos tratamentos de síndromes neurológicas e doenças degenerativas.
PALAVRAS-CHAVE: fitocanabinoides, canabinoides sintéticos, endocanabinoides.

RESUMO

Cannabinoids are compounds originally identified in plants of the genus *Cannabis a*s a result of the search for the active ingredients of preparations such as charas, hashish, bhang and marihuana. Nowadays, dozens of natural cannabinoids (or phytocannabinoids) are known. Several synthetic cannabinoids have been produced for use as medicine, especially after the first advances in the elucidation of phytocannabinoid receptors into the nervous system and the consequent discovery of the endogenous substances for which these receptors are intended: the endocannabinoids. This text is a narrative review that aims to describe from the presence of *Cannabis* in ancient societies to the discovery of the endocannabinoid system, highlighting the discovery and structural elucidation of each class of phytocannabinoid and how the study of these compounds decisively influenced the research of synthetic cannabinoids. The therapeutic potential of some phytocannabinoids and synthetic cannabinoids is addresed in due course, with emphasis on treatments for neurological syndromes and degenerative diseases.
KEYWORDS: phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, endocannabinoids.

ABSTRACT

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - ASPECTOS HISTÓRICO-CULTURAIS 1

1.1. O Gênero *Cannabis* 1

1.2 Produtos narcóticos da *Cannabis* 2

1.3 A *Cannabis* nas culturas orientais 2

1.3.1 *Cannabis* na China 2

1.3.2 *Cannabis* na Índia 3

1.3.3 A *Cannabis* no Mundo Árabe 3

CAPÍTULO 2 - ESTUDOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CANNABIS 5

2.1 Estudos no século XIX 5

2.2 Descoberta do Canabinol e as pesquisas químicas e farmacológicas nas primeiras décadas do século XX 9

2.3 Descoberta do canabidiol e do tetraidrocanabinol 15

2.4 Avaliação da relação estrutura/atividade de análogos sintéticos de canabinoides 24

2.5 Conclusão da elucidação estrutural do CBD 28

2.6 Descoberta do canabigerol e elucidação estrutural do THC natural 29

2.7 Descobertas de outros canabinoides naturais 34

2.8 Biossíntese dos canabinoides 48

2.9 Receptores canabinoides e os endocanabinoides 50

CAPÍTULO 3 - POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES 58

CAPÍTULO 4 - CONCLUSÕES 63

REFERÊNCIAS 64

SOBRE OS AUTORES 82

ASPECTOS HISTÓRICO-CULTURAIS

1.1. O GÊNERO *CANNABIS*

Cannabis é um gênero constituído por plantas dioicas, lenhosas e arbustivas de crescimento anual que tem como origem provável regiões úmidas da Ásia. Nas plantas deste gênero, a raiz principal é mais superficial e ramificada em solos úmidos que em solos secos, atingindo profundidades de 30 cm em solos mais compactados e de até 2,5 m em solos de menor densidade. Os caules são eretos, angulares, sulcados com alturas que variam de 1 a 6 m. Os folíolos são verdes, de bordas serrilhadas com tricomas resinosos em ambos os lados e, a depender da origem genética, têm de 6 a 11 cm de comprimento e de 2 a 15 mm de largura. As folhas são formadas por folíolos dispostos em palmas distribuídas em arranjo oposto, alternativo ou espiral. As inflorescências são numerosas e espalhadas pelos caules folhosos em cada axila da folha. As flores estaminadas (masculinas) possuem cinco sépalas verdes peludas, cinco estames pendentes e filamentos delgados. As flores pistiladas (femininas), não possuem pecíolo ou haste de suporte e ocorrem em pares. Os frutos são do tipo aquênio, ou seja, são apenas a semente, com formato elipsoide (2-5 mm de comprimento), textura lisa, casca dura recoberta pela fina parede do ovário e cor acastanhada com minúsculas manchas escuras (FARAG e KAYSER, 2017; POLLIO, 2016).

A domesticação das plantas deste gênero se deu há vários milênios na Ásia em razão de seu uso como narcótico, fonte de fibra têxtil, fonte de óleo, medicamento e alimento. (LI, 1977; POLLIO, 2016). Esta domesticação e o cultivo difundido por muitas regiões causaram modificações marcantes no organismo a ponto de dificultar ou mesmo impossibilitar a identificação das origens de uma dada variedade. Por esta razão, a taxonomia da *Cannabis* é complexa e controversa (SCHULTES et al., 1974). A literatura registra discordâncias até mesmo a respeito da família a qual pertence o gênero *Cannabis*, sendo assinalada como Moraceae, Cannabinaceae, Cannabidaceae ou Cannabaceae (RAZDAN, 1981; TURNER, 1980). Segundo Pollio (2016), outro problema a ser considerado é que existem hoje muitas variedades cultivadas que são dotadas de características tais que tornam insuficientes denominações como *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* que foram adotadas, inicialmente, por Linnaeus (1753) e por Lamarck (1783), respectivamente, para as espécies pertencentes a este gênero. Pollio (2016) propõe que a nomenclatura das espécies contenha apenas o nome *Cannabis* seguido do ICNCP (sigla em inglês para Código Internacional de Nomenclatura para Plantas Cultivadas), pois é de interesse comercial que não se confundam os cultivares. Quanto às denominações populares, o autor sugere que sejam chamadas de linhagens de *Cannabis*, seguidas do nome popular (por exemplo, linhagem de *Cannabis* maconha). Ao longo deste texto, como forma de evitar as controvérsias em relação à taxonomia, a referência à planta será feita somente pelo seu gênero (*Cannabis)* e a região de origem quando indicada pelos autores referenciados.

1.2 PRODUTOS NARCÓTICOS DA *CANNABIS*

Podem ser elaborados produtos narcóticos a partir de folhas, galhos e exsudatos do caule da planta. No entanto, o material mais utilizado para este fim é a resina produzida nas extremidades das flores fêmeas que tem a finalidade de proteger os frutos. Em geral, os produtos são elaborados sem que seja feita uma separação entre esta resina e os tecidos florais que a secretam (MECHOULAM E GAONI, 1967b). Ao redor do mundo, produtos com composições diversas são elaborados usando como matéria-prima partes da *Cannabis*:

O **charas**, da Índia, é produzido a partir da resina exsudada de caules, folhas e do topo das flores femininas não fertilizadas (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD,1896). Nos Balcãs e Norte da África, esta mesma preparação recebe o nome de **Chira** (BLATT, 1938);

Haschisch ou **haxixe** é um termo que tem origens no Egito, na Turquia e na antiga Pérsia, e que se refere a preparações com resina ou folhas resinosas de diversas plantas, mas acabou se transformando numa das denominações mais frequentes para as preparações à base de *Cannabis* (BLATT, 1938);

Na Turquia, o principal extrato de *Cannabis*, que pode ser aquoso ou hidroalcóolico, recebe o nome de **esrar** (BLATT, 1938);

O **madjun** árabe é produzido por imersão de inflorescências de *Cannabis* em manteiga e água para gerar um produto oleoso. Este produto é adicionado a nozes, amêndoas moídas, açúcar ou mel (BLATT, 1938);

O **bhang** indiano é uma concocção de topos das flores da planta com água e leite para consumo oral (RAZDAN, 1981);

O **takruri**, da Tunísia, e o **kif**, do Marrocos, são preparados a partir de topos de flores fêmeas que são transformados em pó, prensados e fumados.

Há termos que são usados indistintamente como nome popular da *Cannabis* e como nome dos produtos desta planta. É o caso de **ganja**, na Índia, **maconha** e **diamba** (originalmente, **djamba**), no Brasil, **marijuana** (ou **marihuana**), na América do Norte, e **dagga**, na África do Sul (MECHOULAM E GAONI, 1967b; BLATT, 1938).

1.3 A *CANNABIS* NAS CULTURAS ORIENTAIS

1.3.1 Cannabis na China

A *Cannabis* foi uma das primeiras plantas domesticadas e cultivadas na China, sendo usada há pelo menos 5000 anos na fabricação de papel e de fibras têxteis, na alimentação e na medicina. O Pen Ts'ao, considerado a farmacopeia mais antiga do mundo, indica o uso da *Cannabis* para tratar reumatismo, desordens no aparelho reprodutor feminino, problemas digestivos, malária, entre outros. Também nesta obra, há menções a efeitos psicotrópicos da *Cannabis* como euforia e alucinações (LI, 1977; TOUW, 1981; ZUARDI, 2006). Além disto, os chineses preservaram relatos da preparação de um poderoso anestésico usado em cirurgias abdominais e em amputações de membros (LI, 1974; ZUARDI, 2006; JULIEN, 1849).

A semente é a parte mais usada da *Cannabis* para fins medicinais, na China, por conter quantidades muito pequenas de constituintes psicoativos. Atualmente, a medicina chinesa prescreve o óleo fixo das sementes da *Cannabis* no tratamento tópico de doenças de pele e, por via oral, é usado no tratamento de aterosclerose, osteoporose e doenças inflamatórias. No Nepal, este óleo é usado ainda na culinária (TOUW, 1981; ZUARDI, 2006)

O uso da *Cannabis* como alucinógeno na China declinou intensamente, sobretudo na Dinastia Han (206 a.C. a 220 d.C.). Durante aquele período, as cerimônias religiosas tornaram-se escassas e, como estas eram as principais ocasiões nas quais se utilizavam as propriedades psicoativas da *Cannabis*, o uso da planta com esta finalidade declinou proporcionalmente (TOUW, 1981).

1.3.2 *Cannabis* na Índia

Na Índia, o uso medicinal e o uso alucinógeno da *Cannabis* alcançaram patamares bem mais elevados que na China. Na elaboração dos seus produtos, os indianos usam, diferentemente dos chineses, partes da planta mais ricas em constituintes ativos, como folhas das partes mais altas da planta e flores fêmeas (ZUARDI, 2006).

É provável que o uso medicinal e o uso religioso da *Cannabis* na Índia tenham se iniciado simultaneamente há aproximadamente 3000 anos (MIKURIYA, 1969). Na Ayurveda, a medicina tradicional indiana, encontram-se diversas indicações de uso como analgésico, anticonvulsionante, anestésico, tranquilizante, anti-inflamatório, antibiótico e no tratamento dos sistemas digestório e respiratório, entre outros usos (TOUW, 1981; ZUARDI, 2006).

Além de chineses e indianos, os persas e os assírios também registraram ter conhecimento da *Cannabis* e de suas propriedades há séculos a.C., não acontecendo o mesmo com os romanos, gregos e hebreus (MIKURIYA, 1969; ZUARDI, 2006; MECHOULAM E GAONI, 1967b).

1.3.3 A *Cannabis* no Mundo Árabe

Entre os muçulmanos, há registros do uso da *Cannabis* como entorpecente a partir do século IX. Uma provável origem para o termo haxixe é uma derivação de Hashishiyan, nome dado a uma ordem de fanáticos que assassinava oponentes políticos do seu líder, Hasan-I-Saban. A fidelidade dos membros da ordem era mantida pela expectativa de serem recompensados com uma dose de certa preparação à base de ervas (entre elas a *Cannabis*) que conduziria aqueles que a consumissem a um “paraíso na terra” (NAHAS, 1982). Segundo o linguista Antoine-Isaac Silvestre de Sacy, é provável que a reputação desta ordem seja a origem da palavra assassino (=hashishin), o que explicaria também a popularização da associação inadequada que é feita entre o consumo da *Cannabis* e o comportamento homicida (SACY, 1835; NAHAS, 1982).

Durante a baixa idade média, o haxixe era o intoxicante mais difundido nas sociedades muçulmanas, sobretudo nas camadas mais pobres, como operários do campo e da cidade, artesãos, servidores civis e militares, e mercadores. Este fato preocupava muitas autoridades islâmicas e é apontado como um dos fatores que causou o enfraquecimento e declínio do império árabe. Nas classes mais abastadas, o haxixe não tinha muita aceitação e as bebidas alcoólicas, apesar da proibição expressa no Corão, eram consumidas sem restrições entre os ricos (ROSENTHAL, 2015).

O uso medicinal da *Cannabis* entre os árabes foi impulsionado pelo interesse deste povo no corpo de conhecimento da cultura clássica greco-romana. O sistema de medicina tradicional árabe, Unani-Tibbi, foi construído com base nestes conhecimentos (HUSAIN et al., 2010)[1], que não só foram dominados pelos árabes como também expandidos por eles, incluindo indicações do uso de *Cannabis* para tratamentos de problemas de saúde, como dor de ouvido, caspa, flatulência, epilepsia, asma, gonorreia, constipação entre outras. Há ainda indicações de uso como antidoto para envenenamento e como estimulante de apetite. Os textos árabes também alertam que euforia, letargia e falta de desejo sexual são efeitos indesejáveis do consumo da *Cannabis* (NAHAS, 1982; ALFONSO-GOLDFARB, 1994; ROSENTHAL, 2015).

No século XIII, os árabes teriam introduzido a *Cannabis* na Europa pela Península ibérica via Reino do Marrocos. Durante os séculos XVII e XVIII, período de expansão das potências europeias por terras orientais, mesmo com a intensificação do contato cultural oriente-ocidente, os europeus continuaram preferindo suas substâncias tradicionais indutoras de prazer, como o vinho, o whiskey e o sherry (xerez). O consumo da *Cannabis* só viria a se tornar um problema grave para as sociedades ocidentais no século XX, sobretudo após a Segunda Guerra Mundial (NAHAS, 1982).

1 Em tradução literal, Unani-Tibbi significa medicina grega. A explicação para isto é que, durante a expansão de seu império, os árabes tomaram posse de grande quantidade de textos clássicos de autores como Galeno, Hipócrates e Dioscórides, nos quais se encontravam menções às propriedades medicinais de diversas plantas, incluindo a *Cannabis* (HUSAIN et al., 2010; NAHAS, 1982; ALFONSO-GOLDFARB, 1994; ROSENTHAL, 2015).

ESTUDOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DA CANNABIS

2.1 ESTUDOS NO SÉCULO XIX

A partir do século XIX, intensificaram-se os estudos com o objetivo de ampliar o conhecimento tanto da composição química quanto das propriedades medicinais da *Cannabis*. A semelhança existente entre os efeitos hipnóticos e calmantes da morfina e da *Cannabis* alimentou a crença entre os pesquisadores de que, nas preparações à base desta planta, seria encontrado algum alcaloide capaz de justificar estes efeitos (SMITH e SMITH, 1847; MECHOULAM, 2000).

Tscheppe (1821) investigou as folhas de *Cannabis* visando encontrar nesta planta algum dos constituintes ativos do ópio ou outras substâncias semelhantes. Este trabalho gerou uma dissertação de doutorado *(sic)* em medicina que foi apresentada à Universidade de Tübingen, Alemanha, embora o autor não tenha encontrado morfina ou outros compostos que pudessem justificar a atividade fisiológica da *Cannabis*.

Bohlig (1840) obteve, a partir das folhas de *Cannabis*, um óleo essencial com rendimento de 0,7%. Este óleo apresentou uma atividade anestésica de baixa intensidade e curta duração se comparada com os efeitos causados pelo consumo de preparações à base da planta. O autor buscou, sem sucesso, identificar alcaloides nas sementes da planta. Bohlig não conseguiu observar atividade na resina exsudada, material que é a base de muitas drogas derivadas da *Cannabis*. Outra estratégia usada pelo autor para verificar o poder anestésico da planta foi a preparação de chá das folhas secas e suco das folhas frescas que ele próprio e um cachorro consumiram. Ambos não apresentaram quaisquer sinais de alterações de sensibilidade.

Schlesinger (1840) analisou extratos etéreos, aquosos, alcoólicos, alcalinos e ácidos de pólen, flores e folhas de *Cannabis*. Apesar do que afirmam Mechoulam e Hanuš (2000), Schlesinger não encontrou qualquer substância responsável pela ação narcótica da planta.

Em 1839, o médico W. O'Shaughnessy que trabalhava em Calcutá, Índia, relatou suas observações dos efeitos causados pela administração de ganja e charas para animais e humanos. O autor observou que em herbívoros os efeitos parecem ser bem menos intensos que em carnívoros (O'SHAUGHNESSY, 1839b). Em um dos experimentos com cães, os resultados foram os seguintes:

> "Em cerca de meia hora, ele ficou estúpido e sonolento, cochilando em intervalos, dando arrancadas, balançando o rabo como se estivesse extremamente contente, ele comeu um pouco de comida avidamente, ao ser chamado ele cambaleou de um lado para outro, e seu rosto assumiu uma expressão de absoluta e impotente embriaguez. Esses sintomas duraram cerca de duas horas e, em seguida, desapareceram gradualmente; em seis horas ele estava perfeitamente bem e animado." (O'SHAUGHNESSY, 1839b, p. 839, tradução nossa)

Quanto a humanos, o autor relatou que:

> "Três crianças comeram dez grãos (647,989 mg) do extrato alcoólico de Ganja. Em um deles, nenhum efeito foi produzido; no segundo, havia muito peso e alguma incapacidade de se mover; no terceiro, uma alteração marcante do semblante era visível, mas nenhum efeito posterior." (O'SHAUGHNESSY, 1839b, p. 839, tradução nossa)

O texto deste médico, descrevendo os resultados relativamente exitosos obtidos com o uso da droga no tratamento de reumatismos, raiva, cólera e tétano, foi replicado por pelo menos quatro periódicos (O'SHAUGHNESSY, 1839b, 1840a, 1840b e 1843)[1]. Quanto ao uso de *Cannabis* como entorpecente, O'Shaughnessy citou comportamentos compulsivos e socialmente inconvenientes como sendo alguns dos sintomas mais típicos do delírio causado pelo uso da droga, sobretudo naqueles que a consomem pela primeira vez. Ressaltou, no entanto, que a desintoxicação com o uso de sanguessugas e eméticos restabelecia o paciente com facilidade (O'SHAUGHNESSY, 1839b).

O alienista J. Moreau empreendeu estudos psicofarmacológicos de derivados da *Cannabis*. Seus resultados foram publicados, entre outros meios, na sua obra *Du Haschisch et de L'Alienation Mentale* (MOREAU, 1845; SIEGEL e HIRSCHMAN, 1991). Moreau fez várias de suas observações no chamado *Club des Haschischins*, um círculo de intelectuais franceses que consentia em consumir preparações à base de haxixe para serem observados por Moreau enquanto estivessem sob efeito do entorpecente (ABEL, 1980). Na obra *Paraísos Artificiais*, o escritor C. Baudelaire, um observador do *Club*[2], menciona que existiam cientistas interessados em isolar o princípio ativo da *Cannabis*:

> "As experiências feitas por MM. Smith, Gastinel e DeCourtive tiveram por fim chegar à descoberta do princípio ativo do haxixe. Apesar de seus esforços, sua composição química é ainda pouco conhecida; mas geralmente atribui-se suas propriedades a uma matéria resinosa que se encontra em boa quantidade no haxixe, em uma proporção de aproximadamente 10%. Para se obter esta resina, reduz-se a planta seca em pó grosso, lava-se este pó várias vezes com álcool que é em seguida destilado para retirá-lo em parte; é evaporado até alcançar a consistência de extrato; este extrato é tratado com água que dissolve as matérias gomosas estranhas, ficando então a resina em estado de pureza.
>
> Este produto é mole, de cor verde-escura e possui em alto grau o odor característico do haxixe. Cinco, dez, quinze centigramas bastam para produzir efeitos surpreendentes (Baudelaire, 2011, p. 11)."

DeCourtive, citado no trecho acima, foi um destacado aluno de Moreau. Em um de seus artigos, ele denominou *canabina* (cannabine)[3] o produto obtido por um procedimento

1 O'Shaughnessy (1839b) justificou sua opção por testes com um número reduzido de pacientes, declarando que sua intenção era produzir rapidamente resultados promissores para que outros pesquisadores se encarregassem de multiplicar a experiência. Na versão do texto publicada em *The Lancet*, o editor do periódico recomendou que os hospitais da Inglaterra difundissem o uso da preparação de O'Shaughnessy para avaliá-la melhor como anticonvulsivo (O'SHAUGHNESSY, 1840a).

2 Abel (1980) destaca que alguns intelectuais preferiam apenas observar as sessões do *Club*. Era o caso de Charles Baudelaire e Honoré Balzac.

3 Para nomes assistemáticos ou semi-sistemáticos de compostos e produtos da *Cannabis*, optou-se neste texto pelo registro também em idioma original por haver frequentes discordâncias na literatura quanto a tradução em português e outras línguas.

similar ao descrito no livro de Baudelaire (DECOURTIVE, 1848), enquanto Gastinel (1856) denominou este produto *haxixina* (Haschischine). Considera-se que o trabalho de DeCourtive intitulado *Haschisch: Etude Historique, Chimique et Physiologique*, publicado em 1848, seja a primeira tese a respeito de derivados da *Cannabis* (SIEGEL E HIRSCHMAN, 1991).

Steeze (1845) elenca algumas formas de preparar o haxixe para ser fumado ou comido. Um dos eletuários descritos, produzido com a adição de frutas, mel e especiarias é relatado como causador de efeitos afrodisíacos. A respeito dos efeitos do haxixe, de um modo geral, o autor destaca que:

> "A pessoa sob sua influência sente com perfeita consciência o melhor dos humores; todas as impressões de fora produzem as sensações mais gratas: ilusões agradáveis passam diante de seus olhos e ele se sente confortavelmente feliz; ele se considera o homem mais feliz da terra, e o mundo lhe parece o paraíso. Desse estado imaginativo, ele passa para o estado cotidiano, com uma lembrança perfeita de todas as sensações, de tudo o que ele fez e de cada palavra que falou." (STEEZE, 1845, p. 83, tradução nossa).

Este apotecário alerta, no entanto, que o uso continuado de narcóticos causa emagrecimento e debilidade nervosa.

Smith e Smith (1847) relataram a ação fisiológica de uma resina obtida a partir de um extrato alcoólico de partes secas da planta que foram tratadas previamente com ácido, álcali e cal. Os autores a denominaram *canabina* (cannabine), mas não detalharam a composição química da resina[4].

Julien (1849) apresentou à comunidade científica da França os resultados de sua pesquisa bibliográfica sobre o *Mo-Ya* que seria um poderoso anestésico usado na medicina chinesa no século III e que permitiria aos cirurgiões realizar incisões profundas ou mesmo amputações sem que o paciente sentisse qualquer dor. O *Mo-ya* seria uma mistura de vinho com um pó (*Mafo-san*) obtido por decocção ou destilação da *Cannabis* e que conteria os princípios ativos da planta.

Em 1857, J. Personne foi premiado pela Sociedade de Farmácia de Paris em reconhecimento ao seu trabalho de análise de cânhamo. Neste, aparecem algumas das primeiras determinações de fórmulas moleculares de constituintes da resina de *Cannabis*, ainda que trabalhos posteriores tenham mostrado que estas fórmulas eram equivocadas. O pesquisador identificou dois hidrocarbonetos que denominou *canabena* (cannabène, $C_{36}H_{20}$) e *hidreto de canabena* (hydrure de cannabène, $C_{12}H_{24}$), atribuindo ao primeiro o papel de princípio ativo do cânhamo indiano (ROBIQUET, 1857)[5]. Como ressaltou Vignolo

4 O farmacêutico francês F. Foy (1848) escreveu um artigo pondo em dúvida tanto o trabalho dos irmãos Smith como a existência das propriedades narcóticas da *Cannabis* amplamente relatadas na literatura. Smith e Smith (1848) responderam a Foy através de um artigo no qual descreveram novamente todo o procedimento desenvolvido por eles e comentaram a cada etapa do processo os possíveis erros cometidos por Foy. Concluíram afirmando ser compreensível duvidar dos procedimentos descritos por eles, mas não é razoável afirmar que chineses e indianos estão há milênios enganados a respeito das propriedades da *Cannabis*.

5 Jacques Personne não pôde assinar o trabalho, pois este havia sido submetido a um concurso de análise de C*annabis* promovido pela Sociedade de Farmácia de Paris, no qual os candidatos não podiam se identificar. O artigo assinado

(1895), o trabalho de J. Personne se tornaria a principal referência dos estudiosos da *Cannabis* nas décadas seguintes.

Bolas e Francis (1869) produziram uma substância derivada do extrato resinoso da *Cannabis* para a qual obtiveram a fórmula $C_5H_6O_2$ e propuseram o nome *oxicanabina* (oxycannabin), por entenderem se tratar de um produto de oxidação de algum princípio contido na planta. Ao refazerem a síntese dois anos depois, detectaram a presença de nitrogênio e retificaram a fórmula para $C_{20}H_{20}N_2O_7$ (Bolas e Francis, 1871). Em trabalhos posteriores de outros grupos de pesquisa, a *oxicanabina* viria a ser uma peça-chave para o entendimento da composição química das substâncias típicas da *Cannabis* (DUNSTAN E HENRY, 1898; WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1898 e 1899).

Valente (1880) obteve um óleo a partir de folhas de *Cannabis* por meio de destilação com vapor d'água cuja fórmula molecular calculada foi $C_{15}H_{24}$. O autor faz uma comparação de seus resultados com os obtidos por J. Personne e chama a atenção para a diferença entre as fórmulas moleculares obtidas para o produto volátil nas duas pesquisas. Aponta ainda que não encontrou os produtos sólidos indicados pelo seu antecessor e que a causa provável destas discrepâncias nos resultados seria a diferença do local de cultivo das plantas usadas como matéria prima. No ano seguinte, Valente decidiu analisar novamente a *Cannabis* empregando outros métodos e modicando algumas variáveis. Efetuou medidas de densidade de vapor, utilizou amostras com massas maiores, coletou material vegetal cultivado em diferentes regiões da Itália e incluiu amostras de plantas masculinas. O resultado, no entanto, foi exatamente o mesmo (VALENTE, 1881).

Hay (1883) considerou ser algo digno de nota o fato de nenhum pesquisador ter conseguido associar os efeitos narcóticos da *Cannabis* com a presença de algum alcaloide na planta. O próprio autor isolou um alcaloide da *Cannabis* que, assim como a estricnina, causa aumento da excitabilidade da medula espinhal de rãs, levando-as a uma reação análoga ao tétano. Por esta razão, denominou o composto de *tetanocanabina* (tetanocannabin). Este resultado fez Hay concluir que o alcaloide isolado por ele tem um papel secundário nos efeitos narcóticos da Cannabis, algo comparável à participação da tebaína nos efeitos fisiológicos do ópio.

Vignolo (1895) extraiu e analisou o óleo obtido de flores de *Cannabis* por destilação com vapor d'água. Concluiu que a essência de *Cannabis* é um sesquiterpeno que, após repouso a frio por certo tempo, precipita uma fração sólida. O autor também supôs que a canabena de J. Personne podia não ser uma substância pura.

por Robiquet anunciando o vencedor do concurso descreve todo o procedimento, resultados, discussão e conclusões de Personne.

2.2 DESCOBERTA DO CANABINOL E AS PESQUISAS QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS NAS PRIMEIRAS DÉCADAS DO SÉCULO XX

Até o final do século XIX, como reflexo do pouco conhecimento a respeito dos compostos da *Cannabis*, as nomenclaturas adotadas pelos pesquisadores não seguiam uma sistemática. Os nomes cannabin e cannabine, por exemplo, na maioria das vezes, eram usados indistintamente e diziam respeito a um preparado à base de resina de *Cannabis*. No entanto, na edição de 1896 de *The Merck Index*, há advertências expressas de que cannabin e cannabine são produtos diferentes. A versão original em inglês da lista completa dos produtos da *Cannabis* oferecidos pela Merck naquele ano é a seguinte:

- *Cannabin Resinoid Merck*;
- *Cannabindon*;
- *Cannabine Alkaloid Merck*;
- *Cannabine Tanate Merck*;
- *Cannabinine, Liquid;Cannabinon Merck*.

Cannabin (SMITH E SMITH, 1847), *cannabinon* (BOMBELON, 1884 e 1885) e *cannabindon* (LAPIN, 1896) referem-se a resinas fisiologicamente ativas obtidas por diferentes métodos. *Cannabinine* é um alcaloide isolado por Siebold e Bradbury (1881). Quanto à *cannabine*, não foram encontrados registros na literatura sobre o isolamento de um alcaloide com esse nome. Além disso, já naquela época, havia evidências suficientes de que os efeitos fisiológicos típicos da *Cannabis* não se devem a alcaloides (HAY, 1883; SIEBOLD E BRADBURY, 1881). Não obstante, a publicação da Merck descreve o produto como cristais em forma de agulha que têm ação hipnótica sem causar efeitos colaterais sérios. Mechoulam (1988) acredita que a composição deste suposto alcaloide permanecerá no campo das especulações.

O grupo de pesquisadores da Universidade de Cambridge formado T. Wood, W. Spivey e T. Easterfield analisou extratos etéreos e alcoólicos de *Cannabin Resinoid Merck e de Cannabinon Merck* e os comparou com extratos de charas e com a resina de Smith e Smith (1847). A partir de todas estas amostras, foi obtido um óleo vermelho, resinoso à temperatura ambiente, com fórmula $C_{18}H_{24}O_2$, que os autores indicaram como sendo o causador dos efeitos intoxicantes da *Cannabis*. Um dos objetivos do grupo era obter um princípio ativo puro para reduzir a variedade de efeitos fisiológicos, tornando possível aos farmacologistas uma avaliação mais precisa do produto. Convencidos de que o óleo vermelho era uma substância hidroxilada, o grupo propôs uma nomenclatura semi-sistemática, levando em conta a presença deste grupo funcional e passaram a se referir ao óleo vermelho como **canabinol**. Além do canabinol, foram obtidos um terpeno (P. E. 160-180°C), um sesquiterpeno (P. E. 258-259°C) e uma parafina (P. F. 63-64°C) (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1896). O grupo submeteu o canabinol a uma série de

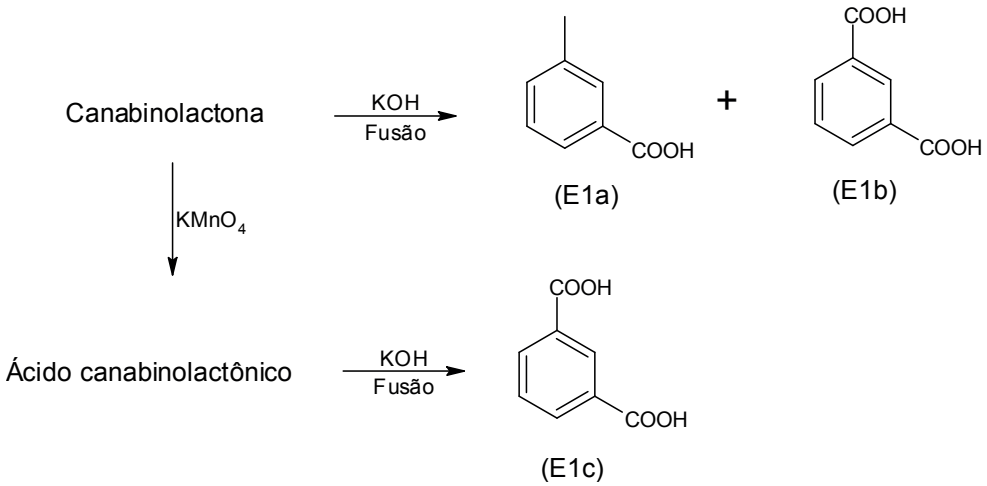
transformações. Ao reagir com anidrido acético, foi produzido um composto cristalino com ponto de fusão em 75°C. Este composto já havia sido obtido por Dunstan e Henry (1898) que propuseram a fórmula $C_{18}H_{23}O_2C_2H_5$. No entanto, Wood, Spivey e Easterfield (1898) indicaram que a fórmula deste composto seria $C_{15}H_{18}O_2$.

O passo seguinte do grupo foi a realização de várias reações com o óleo vermelho esperando que delas fossem produzidos compostos já conhecidos e com estruturas menores para assim terem subsídios para inferir sobre a estrutura do canabinol (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1898). Dentre os produtos obtidos, um deles apresentava propriedades compatíveis com a oxicanabina (BOLAS e FRANCIS, 1869). Dunstan e Henry (1898) demonstraram que a oxicanabina tem propriedades compatíveis com uma nitrolactona. Wood, Spivey e Easterfield (1898) propuseram que o ácido parental não-nitrado da oxicanabina recebesse o nome de ácido canabínico e produziram, por meio de redução da oxicanabina com HCl ou HI, uma substância que veio a se tornar uma peça importante na elucidação da estrutura do canabinol, a amidocanabinolactona ($C_{11}H_{11}O_2NH_2$) (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1899 e CAHN, 1930).

A partir do óleo vermelho, Wood, Spivey e Easterfield (1899) produziram um derivado trinitrado ($C_{21}H_{23}N_3O_8$) e um derivado acetilado ($C_{21}H_{25}O_2C_2H_3O$) que revelaram a existência de um composto $C_{21}H_{26}O_2$ como gerador destes derivados, levando à conclusão de que o óleo vermelho não é uma substância pura. Assim, Wood, Spivey e Easterfield (1899) propuseram uma retificação na nomenclatura adotada por eles mesmos: **canabinol** (CBN) seria uma denominação mais adequada para o produto de hidrólise dos derivados nitrado e acetilado, ficando o óleo vermelho com o nome de **canabinol bruto**. Desta maneira, o CBN se tornou o primeiro constituinte típico da *Cannabis* a ser purificado (Mechoulam e Gaoni, 1967b).

As evidências de que a oxicanabina é uma nitrolactona levaram Wood, Spivey e Easterfield (1899) a propor que o nome deste composto fosse reformulado para nitrocanabinolactona.

Wood, Spivey e Easterfield (1899) converteram a amidocanabinolactona em canabinolactona ($C_{11}H_{12}O_2$) e, depois, em ácido canabinolactônico ($C_{11}H_{12}O_4$) por oxidação de um grupo metila. A redução deste ácido o converteu para uma forma dibásica, evidenciando a presença do grupo funcional lactona. A oxidação do grupo metil a carboxila, aliada ao resultado da redução da nitrocanabinolactona e subsequente diazotação, indicam que há um anel benzênico na estrutura das canabinolactonas com padrão de substituição meta (Esquema 1).



Esquema 1. Relação estrutural dos produtos de oxidação e de fusão com álcali da canabinolactona.

Com estas informações, Wood, Spivey e Easterfield (1899) propuseram que a canabinolactona tem uma das fórmulas constantes na figura 1.

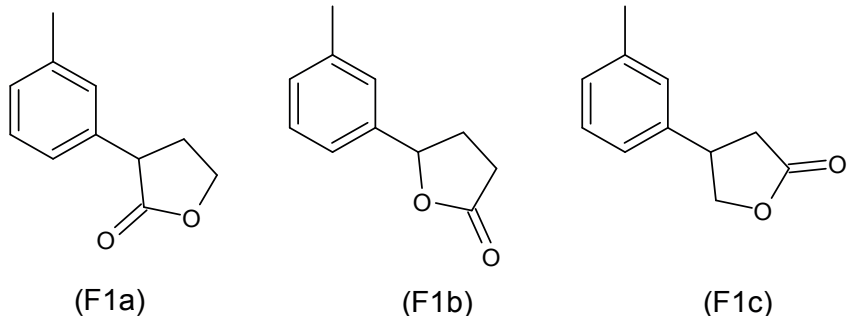
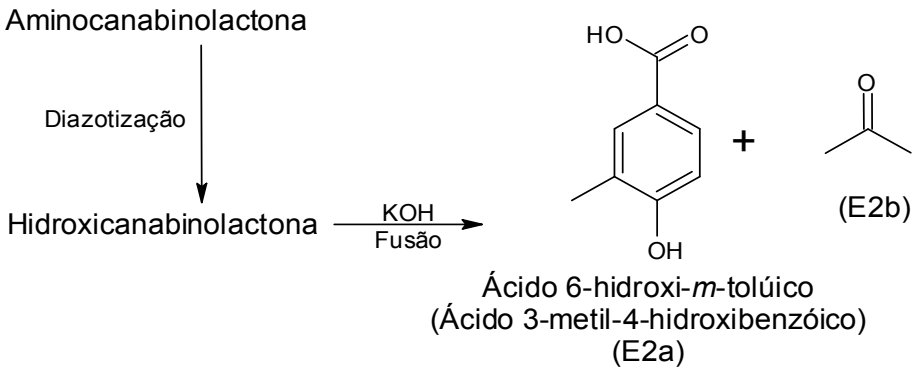


Figura 1. Possíveis estruturas para a canabinolactona, segundo Wood, Spivey e Easterfield (1899).

Os autores resolveram, então, buscar sintetizar estas lactonas para comparar suas propriedades com as do produto obtido da *Cannabis*. Eles justificaram a escolha por γ-lactonas por conta da elevada estabilidade dos derivados do canabinol bruto que é comparável àquela apresentada por lactonas com este tipo de cadeia (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1899).

Cahn (1930) transformou a aminocanabinolactona (também chamada por este autor de amidocanabinolactona) em hidroxicanabinolactona através de reações de diazotação e substituição do grupo amino por hidroxila, com a finalidade de descobrir a posição dos substituintes nesta molécula e, como consequência, nos compostos presentes no canabinol bruto (Esquema 2). Apesar de esta reação ser conhecida por Wood, Spivey e Easterfield (1899), eles não cogitaram que o produto da reação fosse um derivado de ftalato, mas sim uma γ-lactona (Figura 1). Com base nos produtos formados, as possíveis fórmulas

para a hidroxicanabinolactona são as que constam na Figura 2. No entanto, como houve a formação de acetona, uma estrutura com o esqueleto de (F1b) da Figura 1 ainda é plausível.



Esquema 2. Reação síntese da hidroxicanabinolactona e subsequente fusão com álcali.

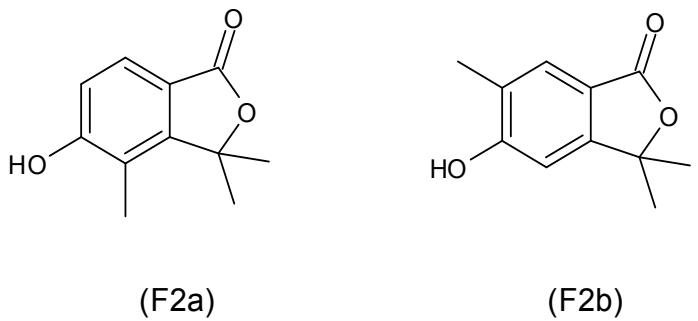


Figura 2. Possíveis estruturas para a hidroxicanabinolactona, segundo Cahn (1930).

Wood, Spivey e Easterfield (1899) mostraram que durante a oxidação com excesso de permanganato de potássio alcalino, somente o grupo metil da canabinolactona é oxidado. Cahn (1930) usou condições similares para oxidar a nitrocanabinolactona e percebeu que somente três átomos de oxigênio são consumidos por molécula, justamente o necessário para o grupo metil ser oxidado a carboxila.

Somente as estruturas (F2a) e (F2b) podem gerar, após a abertura do anel, álcoois terciários que têm estabilidade compatível com a do produto que se espera estar presente nas soluções alcalinas da canabinolactona e da nitrocanabinolactona (CAHN, 1930).

O ácido tricarboxílico, subproduto da oxidação da nitrocanabinolactona com ácido nítrico, pode ser explicado assumindo a fórmula (F2a) ou (F2b) como material de partida. Assim, o ácido tricarboxílico poderia ter a estrutura (F3a) ou (F3b) (Figura 3) (CAHN, 1930).

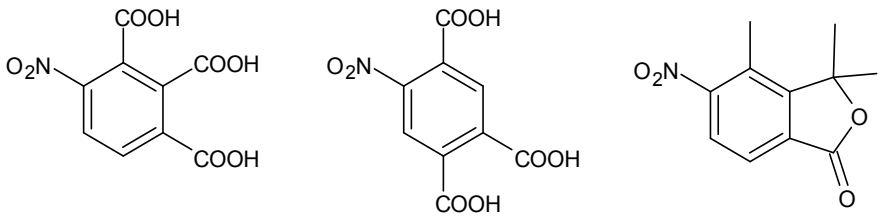


Figura 3. Possíveis estruturas para o ácido tricarboxílico subproduto da oxidação da nitrocanabinolactona com ácido nítrico (F3a e F3b) e para a nitrocanabinolactona (F3c).

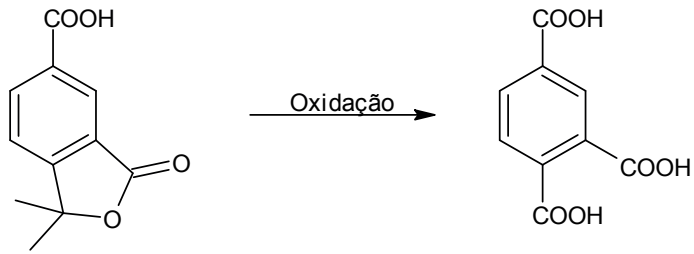
O ponto de fusão de (F3b) é 175°C. O ácido obtido por Wood, Spivey e Easterfield (1899) tem ponto de ebulição entre 228-230°C. Mesmo sem ter sido sintetizada, a estrutura (F3a) foi considerada correta por Cahn e, assim, a nitrocanabinolactona passou a ser entendida como tendo a fórmula estrutural (F3c) (CAHN, 1930).

Assumir a fórmula (F3c) para a nitrocanabinolactona levou Cahn (1931) à dedução de que os outros dois grupos nitro do trinitrocanabinol estão contidos em outra parte da molécula. O autor observou que o trinitrocanabinol não reage com BrO^- a frio ou a 40°C nem com ácido nitroso, e que o éter metílico derivado do trinitrocanabinol não reage com permanganato em acetona a frio, mas se degrada total e lentamente a quente. Diante disto, deduziu que não há grupos nitro em carbonos saturados nem vizinhos a hidroxilas enólicas. Assim sendo, o trinitrocanabinol deveria ter dois anéis benzênicos, um é aquele retido na nitrocanabinolactona e o outro tem dois grupos nitro e uma hidroxila.

CBN não forma haleto volátil pela ação do HI e o trinitrocanabinol é estável durante aquecimento com piperidina. Destes resultados, Cahn (1931) deduziu que o segundo oxigênio faz parte de uma estrutura cíclica.

Cahn (1931) rechaçou a fórmula do CBN proposta por Bergel (1930), afirmando não ser possível explicar a partir dela as reações observadas no CBN. Criticou também a escolha de Bergel de trabalhar com canabinol bruto. Cahn isolou, com possíveis impurezas, a parafina relatada primeiro por Personne (Robiquet, 1857), obtendo para o composto um P.F. 63°C, um valor muito próximo do P. F. do *n*-nonacosano sintético (63,6°C). Este resultado é semelhante ao apresentado por Wood, Spivey e Easterfield (1896) ($C_{29}H_{60}$, P.F. 63-64°C), mas diverge do de Bergel (1930) (P.F 65°C) e do de Fränkel (1903) ($C_{28}H_{58}$, P.F. 70°C).

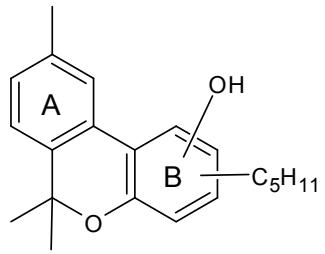
A estrutura proposta por Cahn (1932) para o ácido canabinolactônico (E3a) produzido por Wood, Spivey e Easterfield (1899) através da oxidação da canabinolactona é convergente com os resultados apresentados por Bergel e Vögele (1932) que sintetizaram este ácido a partir do ácido 6-isopropil-*m*-tolúico (ácido 5-metil-2-isopropilbenzóico, em nomenclatura atual). Para reforçar suas proposições, Cahn demonstrou também que o ácido canabinolactônico pode ser oxidado a ácido trimelítico (E3b) (Esquema 3).



(E3a) (E3b)

Esquema 3. Oxidação do ácido canabinolactônico (E3a) a ácido trimelítico (E3b).

Blatt (1938) sumarizou as principais informações que permitiram a Cahn elaborar sua proposta de estrutura para o CBN: (a) confirmação da estrutura da canabinolactona revelando a sequência de ligação de 11 dos 21 carbonos da fórmula (CAHN, 1931); (b) confirmação da presença de uma hidroxila, revelada pela formação do acetato de CBN (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1898); (c) confirmação de que esta hidroxila é fenólica por meio da formação de éter metílico ao reagir CBN com CH_3I e K_2CO_3 em acetona (CAHN, 1931); (d) ausência de reações típicas de compostos carbonílicos (CAHN, 1931); (e) ausência de produto volátil na reação com HI, excluindo a presença de grupo alcóxi e ensejando a suspeita da existência de um grupamento éter cíclico (CAHN, 1931); e (f) formação de ácido capróico durante a oxidação, indicando a presença de seis carbonos encadeados, dos quais cinco são saturados (WOOD; SPIVEY; EASTERFIELD, 1898). Assim, Cahn (1932) propôs a estrutura (F4a) para o CBN, restando incerteza na posição dos ligantes do anel B (amil e hidroxila) (Figura 4).

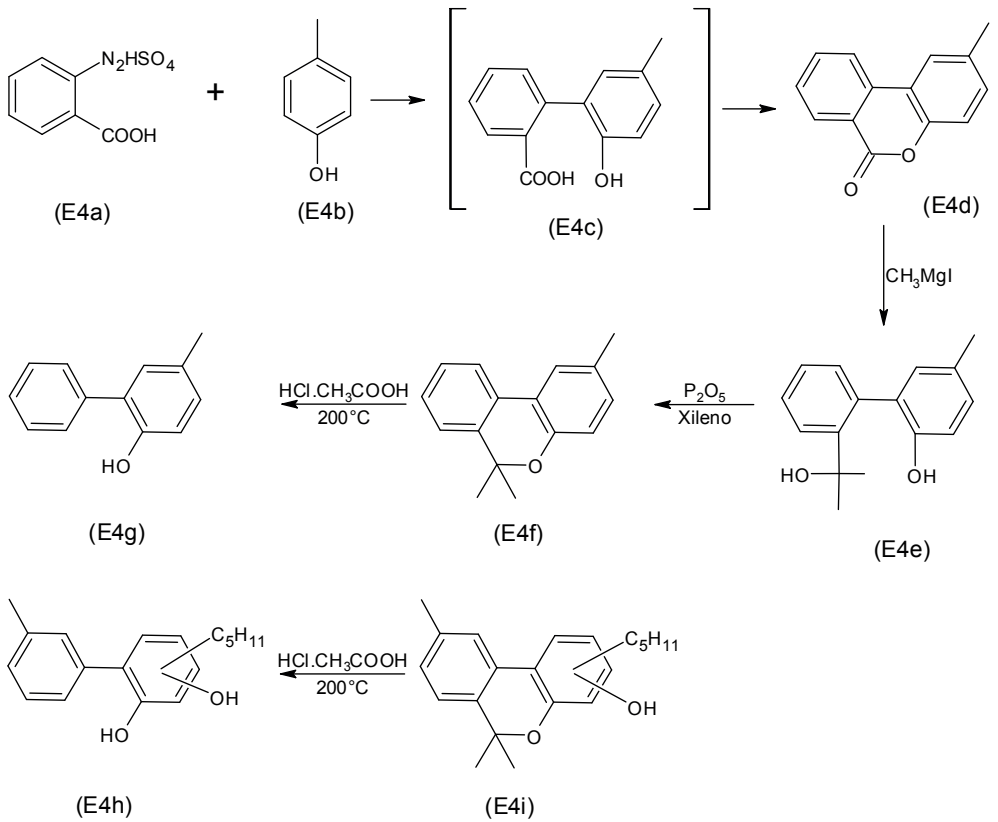


(F4a)

Figura 4. Proposta de Cahn (1932) para a estrutura do canabinol.

Com a finalidade de confirmar a estrutura com esqueleto dibenzopirano, Cahn (1933) apresentou a síntese de um composto com estrutura semelhante ao esperado para o CBN (Esquema 4) e, em seguida, comparou as propriedades físicas e químicas destas duas substâncias. O produto obtido foi o 2,2,5'-trimetildibenzopirano (E4f) que exibiu

duas características em comum com o CBN: tem elevada estabilidade e pode ser clivado pela mistura de HCl concentrado e ácido acético a 200°C. Ao ser submetido à clivagem com ácidos citada acima, o CBN transforma-se em um produto (E4h), que dá positivo no teste desenvolvido por Beam (1911) que detecta haxixe através da coloração púrpura que resulta da reação da droga com uma solução etanólica de hidróxido de potássio a 5%[6]. No entanto, o rendimento da reação de clivagem não gerou quantidade suficiente de produto para permitir o estudo das posições dos grupos ligados ao anel B. Cahn (1933) cita autores de ensaios farmacológicos para sustentar sua afirmação de que o CBN não é o princípio responsável pelos efeitos fisiológicos provocados pela *Cannabis*[7].



Esquema 4. Reações realizadas por Cahn (1933) para demonstrar o esqueleto dibenzopirano para o canabinol.

2.3 DESCOBERTA DO CANABIDIOL E DO TETRAIDROCANABINOL

Work, Bergel e Todd (1939) submeteram uma resina ativa de *Cannabis* a uma reação de *p*-nitrobenzoilação e produziram um derivado cristalino, e uma mistura de ésteres

6 Mechoulam, Ben-Zvi e Gaoni (1968) demonstraram que o teste de Beam dá positivo para difenóis que tem as duas hidroxilas livres, condição mais comum nos canabinoides fisiologicamente inativos.

7 Cahn (1933) menciona apenas os nomes dos pesquisadores sem apresentar as referências de algum meio ondes foram publicados os ensaios.

resinosos. Para avaliar a atividade fisiológica de todos os produtos, os autores realizaram o teste desenvolvido por Gayer (1928), no qual é avaliada a capacidade de uma dada substância em causar a interrupção do reflexo córneo-palpebral de coelhos (VALLE, 1961). O CBN obtido pela hidrólise do éster cristalino mostrou-se tóxico, porém deu resultado negativo no teste de Gayer. Os produtos de hidrólise dos ésteres resinosos, por outro lado, mostraram-se menos tóxicos e deram positivo no referido teste. Para investigar a composição desta mistura, os pesquisadores realizaram o fracionamento dela em uma coluna de óxido de alumínio usando éter de petróleo como eluente. Das seis bandas identificadas em ultravioleta, uma continha um produto que deu resultado positivo no teste de Gayer. Este foi o primeiro artigo de uma série publicada pelo grupo de pesquisa do Reino Unido liderado por A. Todd sobre investigações da composição química de extratos da *Cannabis*.

Em janeiro de 1940, o grupo de pesquisa dos Estados Unidos liderado por R. Adams publicou a descoberta de um constituinte inativo e majoritário isolado do óleo vermelho extraído de uma variedade de *Cannabis* da América do Norte. O composto foi isolado por meio de derivatização a bis-3,5-dinitrobenzoato seguida de amonólise. Com base nos indícios da existência de duas hidroxilas na estrutura do composto, os pesquisadores propuseram o nome **canabidiol** (CBD). Os autores apontaram duas possíveis fórmulas moleculares ($C_{21}H_{30}O_2$ e $C_{21}H_{32}O_2$) e algumas propostas de fórmulas estruturais para o composto. Devido ao modo como CBD reage, os autores deduziram que sua estrutura deve ser semelhante à do CBN, possuindo uma porção diidroxi *n*-amilfenil. A outra metade da molécula seria insaturada, mas diferiria do CBN por ser alicíclica (ADAMS; HUNT; CLARK, 1940a). Com esta publicação, o grupo de R. Adams iniciou uma série de artigos que divulgou os resultados de suas pesquisas sobre a composição de extratos de *Cannabis* e, principalmente, sobre sua busca pela elucidação da estrutura do CBN e do CBD.

Também em 1940, o grupo de A. Todd relatou ter encontrado CBD em uma amostra de resina de *Cannabis* egípcia (JACOB e TODD, 1940a e 1940b). Apresentaram também o **canabol**, um composto inativo extraído da *Cannabis* indiana (JACOB e TODD, 1940a) que guardaria semelhanças estruturais com o CBD e com o CBN, diferindo deste em quantidade de insaturações e daquele em número de ciclos (GHOSH; TODD; WILKINSON, 1940a). Mukhopadhyay, Subramanian e Dunnicliff (1943) relataram a aplicação de um método colorimétrico que confirmou que canabol, CBD e CBN são inativos. O grupo de Todd, no entanto, não publicou mais investigações sobre o canabol e menções a este composto tornaram-se escassas na literatura (MECHOULAM e GAONI, 1967b).

Adams, Cain e Wolff (1940) constataram que, quanto aos espectros de infravermelho e de ultravioleta, o CBD se assemelha mais com olivetol (F5a) do que com 4-*n*-amilcatecol (F5b). Este dado levou à conclusão de que, em termos estruturais, o CBD é um derivado de resorcinol.

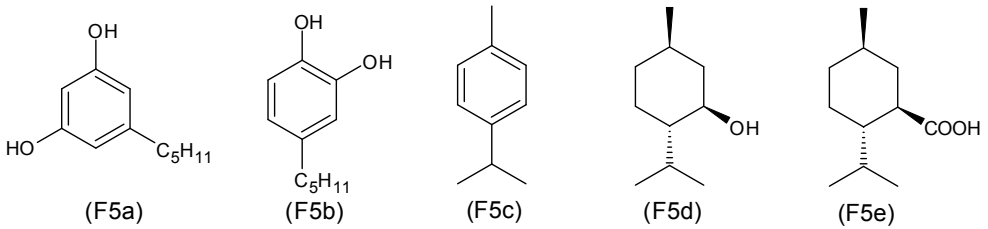


Figura 5. Compostos utilizados ou produzidos por Adams, Cain e Wolff (1940) e Adams, Hunt e Clark (1940b) na elucidação em que ponto do diidrodrocimil acontece a ligação com o olivetol no canabidiol: Olivetol (F5a), amilcatecol (F5b), p-cimeno (5Fc), l-mentol (5Fd) e um ácido mentanocarbolxílico (5Fe).

Ao submeterem o CBD à clivagem com cloridrato de piridínio, Adams, Hunt e Clark (1940b), obtiveram *p*-cimeno (F5c) e olivetol (F5a). Observaram que o composto consome dois moles de hidrogênio na redução e forma um produto (tetraidrocanabidiol) que exibe as mesmas cores que o CBD durante reações como o teste Beam. Os resultados da clivagem e da redução levaram os pesquisadores a concluir que a porção olivetol não foi atacada e que a parte alifática da molécula tem duas ligações duplas, sendo sua fórmula $C_{10}H_{15}$. Ao ser oxidado, o tetraidrocanabidiol transforma-se em um ácido mentanocarboxílico (F5e) idêntico ao sintetizado a partir do l-mentol (F5d). Com base nisso, os autores concluíram que o CBD é formado por um grupo diidrocimil ligado ao olivetol pelo carbono vizinho àquele que contém o grupo isopropil (ADAMS; HUNT; CLARK, 1940b). O ponto de ligação no olivetol foi determinado pela comparação dos espectros de ultravioleta do dimetil éter do CBD com os espectros dos compostos (F6a), (F6b), (F6c) e (F6d), sintetizados por meios inequívocos. A maior semelhança com os espectros de (F6a) e (F6b) levou à conclusão de que o CBD tem o grupo diidrocimil ligado entre as duas hidroxilas da porção olivetol (ADAMS et al., 1940a).

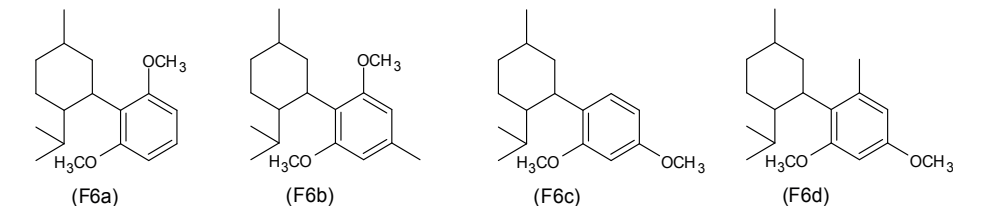


Figura 6. Compostos cujos espectros de UV foram comparados por Adams et al., (1940a) para obterem informações sobre o ponto do olivetol no qual acontece a ligação com o diidrodrocimil no canabidiol.

Adams, Pease e Clark (1940) obtiveram o CBN na forma cristalina pela primeira vez. Nesse trabalho, também foi identificado o quebrachitol (F7h) como um dos constituintes do óleo vermelho.

Dispondo das informações obtidas a respeito da estrutura do CBD, o grupo de Adams buscou sintetizar o CBN considerando a hipótese de que este composto também

apresenta uma porção semelhante ao olivetol. As tentativas de síntese através de reações de condensação do ácido 2-bromo-4-metilbenzóico (F7a) com olivetol (F7b) (ADAMS et al., 1940b), com 4-amilresorcinol (F7b), com 2-amilresorcinol (F7c) (ADAMS; CAIN; BAKER e 1940) e com 4-amildiidroresorcinol (F7d) (ADAMS e BAKER., 1940a) resultaram apenas em isômeros do CBN. Ao utilizarem diidroolivetol (F7e) em lugar do olivetol, os pesquisadores obtiveram um produto sintético com propriedades idênticas às do produto natural, definindo assim, que o CBN é 1-hidroxi-3-*n*-amil-6,6,9-trimetil-6-dibenzopirano (F7f). O diidroolivetol utilizado nessa reação foi obtido tanto por hidrogenação catalítica do olivetol como por condensação do *n*-hexanal com acetona. Esta fórmula estrutural confirma outra semelhança entre CBN e CBD: as posições onde ocorrem a ligação dos anéis aromáticos do CBN é a mesma da ligação dos anéis do CBD (ADAMS; BAKER; WEARN, 1940). Um segundo método de síntese do CBN através da condensação de 4-metil-2-oxo-cicloexanoato de etila (F7g) com olivetol foi apresentado em Adams e Baker (1940b).

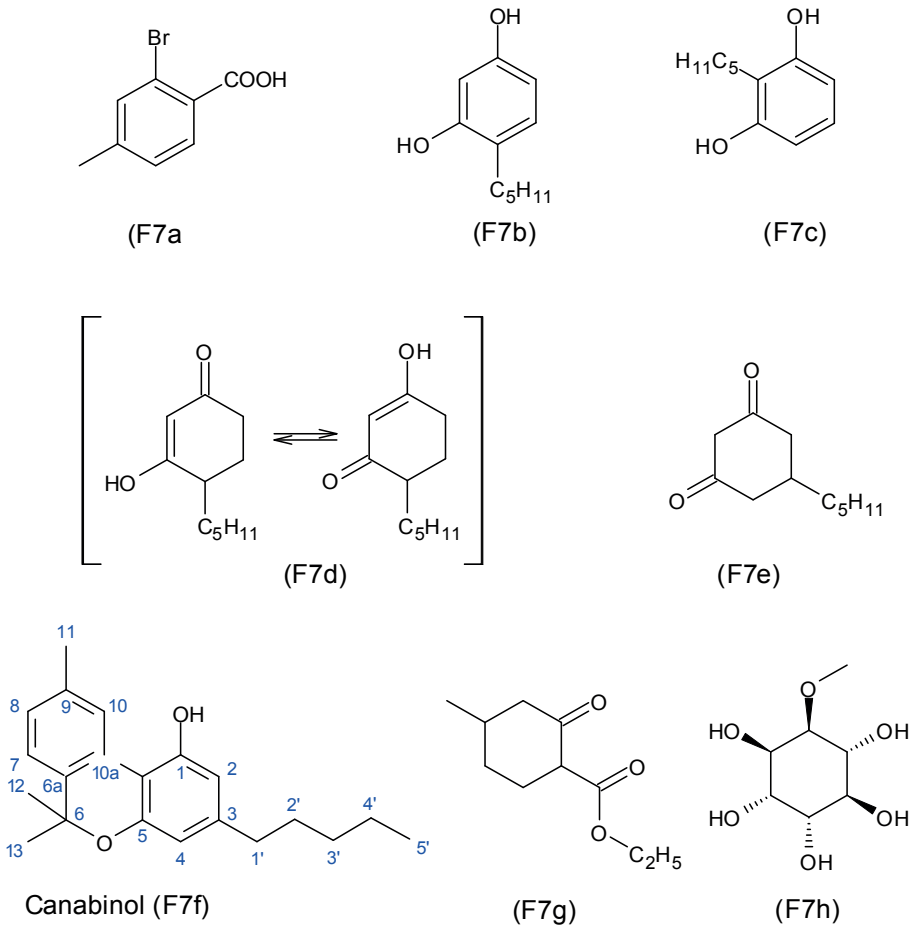
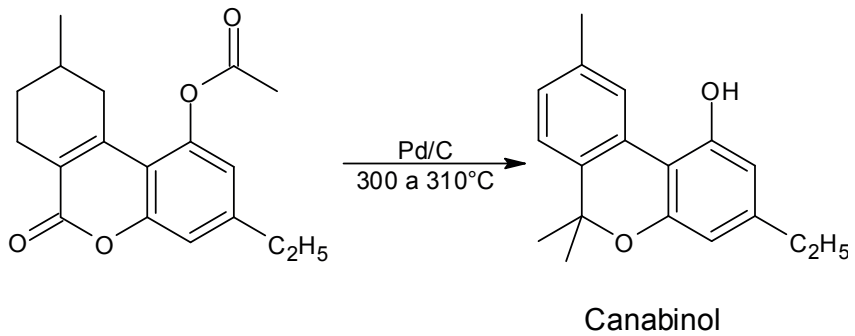
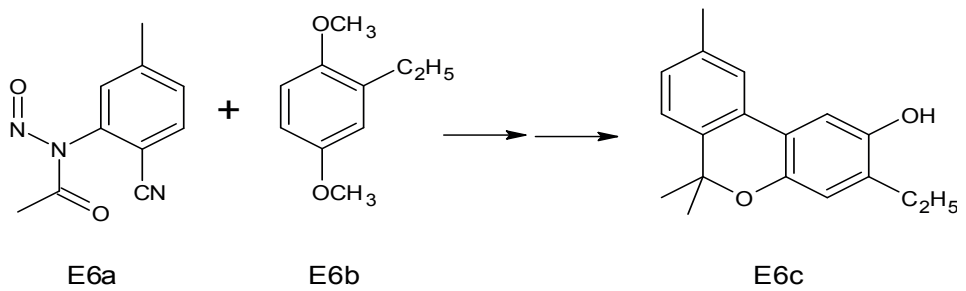


Figura 7. Substâncias envolvidas nas tentativas de sintetizar canabinol com a porção olivetol relatadas em Adams et al., (1940b) (F7a e F7b), Adams, Cain e Baker (1940) (F7c), Adams, Baker e Wearn (1940) (F7d), Adams e Baker (1940a) (F7e e F7f) e Adams e Baker (1940b) (F7g). Estrutura do quebrachitol (F7h).

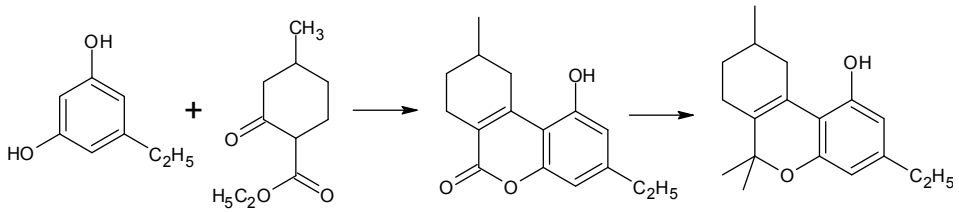
O grupo de Todd também desenvolveu métodos de síntese do CBN utilizando experimentos modelo com análogos mais acessíveis que não necessitam de olivetol para serem sintetizados. O processo tem como etapa mais importante uma desidrogenação e desacetilação parcial com carvão paladizado (Esquema 5) (GHOSH; TODD; WILKINSON, 1940b). Os pesquisadores também produziram derivados de dibenzopiranos, dentre eles, um isômero do CBN (E6c) obtido por condensação do 3-*N*-nitrosoacetamido-4-cianotolueno com 2,5-dimetoxi-*n*-amilbenzeno, seguido de tratamento com ácido e com excesso de CH_3MgI (Esquema 6) (GHOSH; PASCALL; TODD, 1940). Outro produto obtido tem uma estrutura tetraidrogenada derivada do CBN (tetraidrocanabinol, THC) com uma dupla ligação conjugada ao anel aromático (E7c) formado a partir da condensação do olivetol com 1-metilcicloexan-3-ona-4-carboxilato de etila, seguida da reação da 3,4-cicloexenocumarina resultante com excesso de CH_3MgI (Esquema 7) (GHOSH; TODD; WILKINSON, 1940a).



Esquema 5. Etapa de desidrogenação e desacetilação parcial da síntese de canabinol realizada por Gosh, Todd e Wilkinson (1940b).



Esquema 6. Síntese de um isômero do canabinol, segundo Ghosh, Pascall e Todd (1940)



Olivetol E7a E7b E7c

Esquema 7. Síntese de um THC com uma dupla ligação conjugada ao anel aromático, segundo Ghosh, Todd, Wilkinson (1940a).

Com a finalidade de descobrir as posições das ligações duplas alifáticas do CBD, Adams et al. (1940c) compararam os espectros de absorção na região do ultravioleta do metil éter do CBD com os de compostos sintéticos que continham ligações duplas conjugadas a um anel aromático e perceberam diferenças marcantes. Por outro lado, compostos sintéticos cujas ligações duplas não estavam conjugadas ao anel aromático geraram espectros muito parecidos com os do derivado de CBD. Por esta razão, os autores descartaram a possibilidade da dupla alicíclica ocupar as posições 2,3 (F8b) e 3,4 (F8c). Ao ser submetido à ozonólise, o dimetil éter do CBD produziu formaldeído, indicando que a outra ligação dupla está num carbono terminal. A facilidade com que o CBD se isomeriza para formar um THC levou os autores a considerar que esta ligação dupla está localizada na posição 8,9 (F8a). Com estes resultados, o CBD ainda poderia ter como estrutura (F8d), (F8e), (F8f) ou (F8g).

Adams et al. (1940d, 1940e) provocaram a perda de uma hidroxila e de uma ligação dupla do CBD por ação de reagentes ácidos, convertendo-o a THC. Este produto teve sua estrutura definida por comparação com a do produto de hidrogenação do CBN. A depender do meio reacional utilizado, o THC formado apresenta diferentes rotações específicas, sendo ambos os produtos várias vezes mais ativos que o óleo vermelho. Segundo Adams et al. (1940f), os reagentes ácidos mais brandos produziriam THC com $[\alpha]^{32}D$-165±7°que seria a forma que manteria a dupla ligação na posição original encontrada no CBD, enquanto reagentes ácidos mais vigorosos formariam o produto com $[\alpha]^{32}D$-240±10° e ainda seriam capazes de converter o THC de rotação mais baixa no THC de rotação mais alta. As duas formas de THC consomem um mol de hidrogênio e formam o mesmo hexaidrocanabinol (HHC) que também é um composto fisiologicamente ativo, embora com menor intensidade que o THC (ADAMS et al., 1940d, 1940e, 1940f) (Esquema 8).

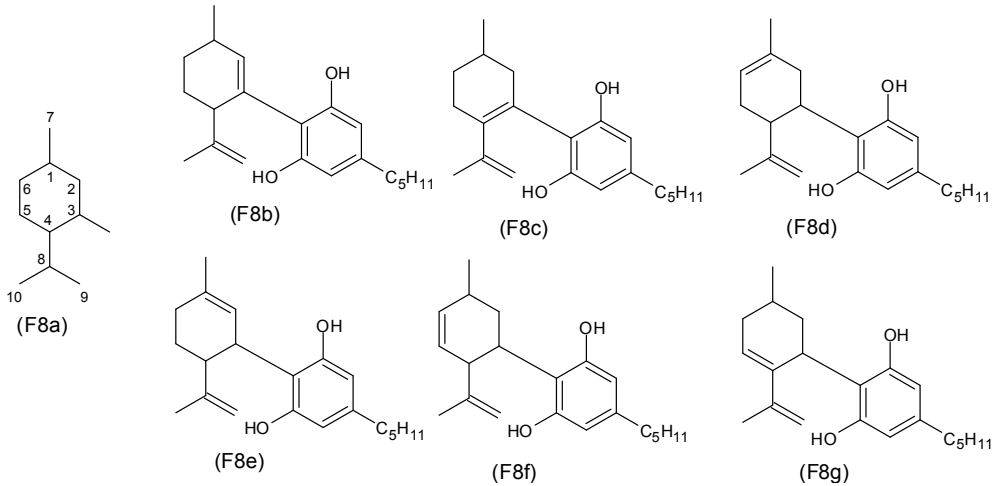
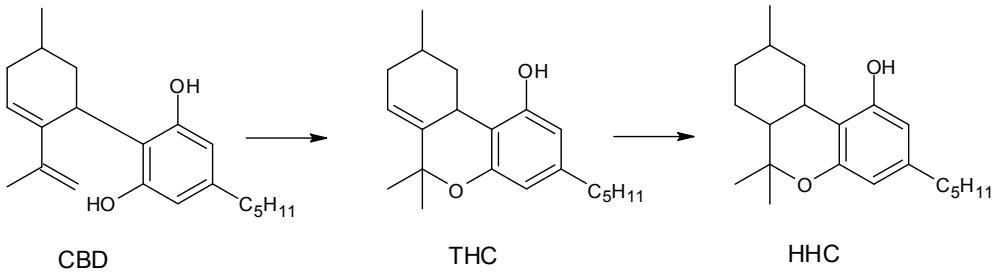
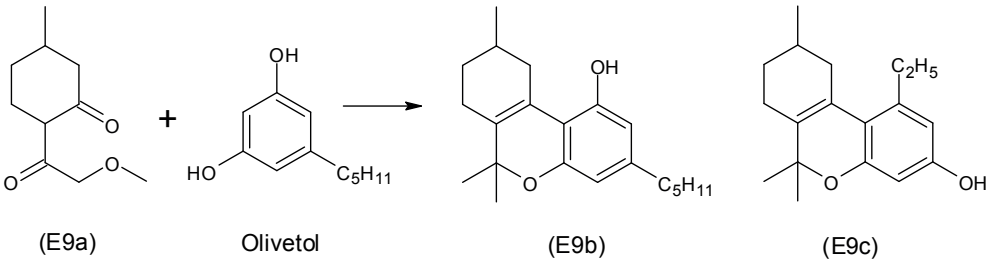


Figura 8. Sistema de numeração da porção terpênica do canabidiol (F8a) e estruturas com as possíveis posições para a insaturação alicíclica (F8b), (F8c), (F8d), (F8e), (F8f) e (F8g).



Esquema 8. Conversão do canabidiol (CBD) a tetraidrocanabinol (THC) e deste a hexaidrocanabinol (HHC), segundo Adams et al., (1940d, 1940e, 1940f). Os autores admitiram ainda ter dúvidas sobre a posição da ligação dupla do ciclo alifático no CBD e no THC e escolheram a que lhes pareceu mais plausível.

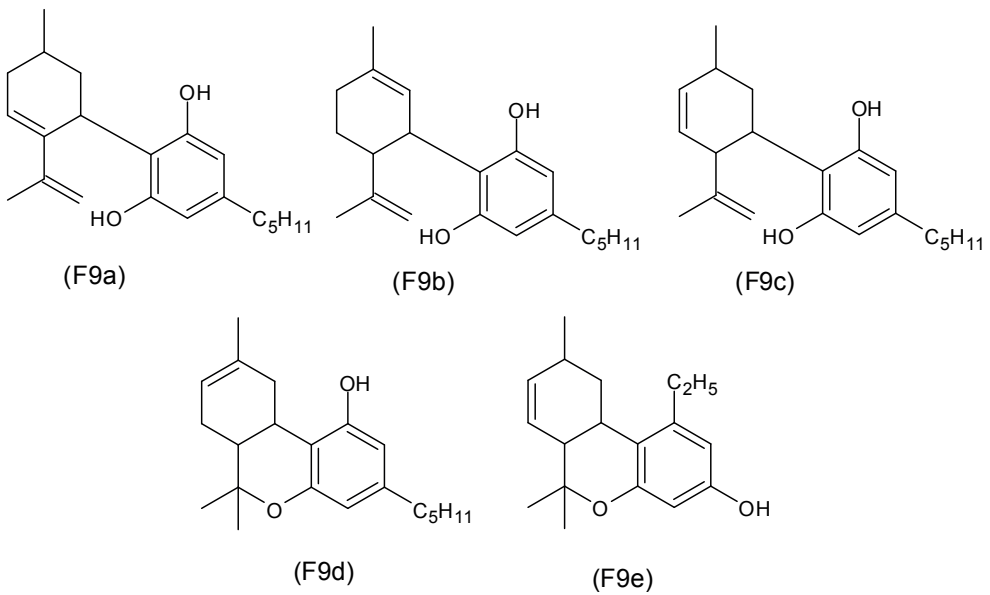
Em Adams e Baker (1940c) é apresentado um método de síntese de THCs através da condensação de 4-metl-2-oxo-cicloexanoato de etila (E9a) com olivetol semelhante ao utilizado em Adams e Baker (1940b) para síntese do CBN. O produto formado apresentou a atividade fisiológica da *Cannabis* (Esquema 9).



(E9a) Olivetol (E9b) (E9c)

Esquema 9. Síntese de tetraidrocanabinóis por condensação de 4-metl-2-oxo-cicloexanoato de etila (E9a) e Olivetol, segundo Adams e Baker (1940c). Os produtos formados são dois THCs, (E9b) e (E9c), com posições diferentes para o grupo *n*-amila.

Comparando o THC com produtos sintetizados por meios inequívocos, foi possível para Adams et al. (1940f) deduzirem que não há dupla ligação conjugada ao anel aromático naquele composto. Das quatro posições que restam possíveis para a ligação dupla do anel alicíclico, os autores argumentam que duas delas, (F9a) e (F9b), apresentariam como produto mais provável para isomerização a THC uma estrutura dotada de uma conjugação com o anel benzênico. Os autores consideraram que entre as estruturas de THCs com ligações como em (F9d) e em (F9e), o mais provável é que, sob a ação de ácidos, se dê a conversão da segunda na primeira. Desta forma, os pesquisadores propuseram que o material de partida, o CBD, tem a fórmula (F9c). A figura 9 contém as estruturas do CBD e do THC consideradas por Adams et al., (1940f).

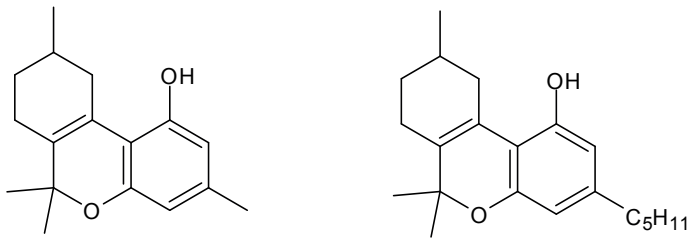


(F9a) (F9b) (F9c) (F9d) (F9e)

Figura 9. Possíveis estruturas para o canabidiol e para o tetraidrocanabinol, segundo Adams et al., (1940f).

Paralela e independentemente em relação ao trabalho do grupo de Adams e do grupo de Todd, Haagen-Smit et al. (1940) obtiveram, a partir de um extrato alcoólico de *Cannabis*, um composto fisiologicamente ativo que deu resultado negativo no teste de Beam. Os autores propuseram o nome provisório **canina** (cannin) até que se determinassem os grupos funcionais presentes na molécula. Apesar das perspectivas listadas no final do artigo, não foi encontrada na literatura uma sequência do trabalho do grupo a respeito deste composto e suspeita-se que ele seja um THC (Mukhopadhyay, Subramanian e Dunnicliff, 1943).

Ghosh et al. (1941) realizaram a síntese de um THC por condensação de pulegona e olivetol. O produto apresentou cerca de metade da atividade observada no teste de Gayer para uma amostra pura de THC, o que levou os autores a concluir que se trata de uma mistura de isômeros, incluindo estruturas com a ligação dupla conjugada ao anel aromático. Esta mistura de tetraidrocanabinóis foi submetida a desidrogenação e produziu CBN. Utilizando o mesmo método de síntese em um trabalho posterior, o grupo de Todd isolou dois compostos (F10a e F10b, figura 10) contendo insaturação conjugada à porção aromática (LEAF; TODD; WILKINSON, 1942).



(F10a) (F10b)

Figura 10. Estruturas dos THC contendo insaturação conjugada à porção aromática sintetizados e isolados por Leaf, Todd e Wilkinson (1942).

Simonsen e Todd (1942) identificaram que o monoterpeno e o sesquiterpeno presentes no óleo essencial de *Cannabis* são, respectivamente, *p*-cimeno e α-cariofileno. Estes compostos já haviam sido detectados por Vignolo (1895) e por Wood, Spivey e Easterfield (1896), sem que as fórmulas estruturais tivessem sido elucidadas.

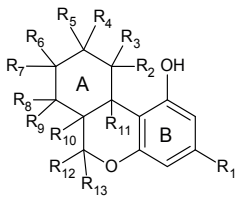
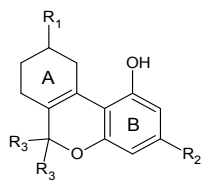
O grupo de A. Todd relatou um método de extração de CBN, CBD e um ácido fenólico a partir da fração solúvel em álcali da resina de *Cannabis* (MADINAVEITIA; RUSSEL; TODD, 1942).

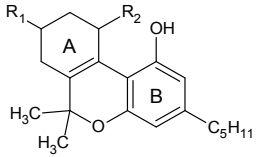
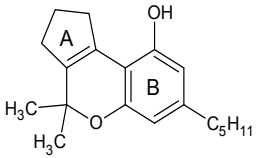
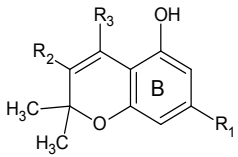
2.4 AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ESTRUTURA/ATIVIDADE DE ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE CANABINOIDES

Todd e seus colaboradores realizaram a síntese de uma série de compostos com o intuito de submetê-los a testes farmacológicos e, com isso, avaliar a relação entre a estrutura e a atividade destas substâncias (RUSSEL et al., 1941a e 1941b) utilizando o método descrito em outro trabalho do grupo (GHOSH; TODD; WILKINSON, 1940a). As conclusões a que os autores chegaram constam na tabela 1.

No último artigo da série deste grupo sobre a composição da *Cannabis*, é relatada a síntese de análogos de tetraidrocanabinóis com grupos *n*-alcóxi no lugar da *n*-amila, dos quais, apenas o análogo com o grupo *n*-hexóxi apresentou resultado positivo no teste de Gayer. Neste mesmo artigo, os autores apresentaram a síntese do fosfato dissódico de tetraidrocanabinil que é solúvel em água, mas é inativo no teste de Gayer (BERGEL et al., 1943).

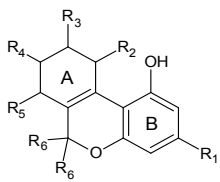
Tabela 1. Influência de modificações de substituintes sobre a atividade fisiológica de derivados de benzopiranos, segundo Russel et al., (1941a, 1941b).

Tipo de estrutura	Modificação	Efeito
	De R_2 a R_{11} = grupos alquil, hidrogênio ou nenhum ligante (para formação de ligações duplas).	A presença ou não de grupos alquila ou de ligações duplas no anel A não mostrou influência importante para a atividade (RUSSEL et al., 1941a).
	Irradiação com luz ultravioleta por 48 horas sobre a solução etérea da molécula onde R_1=CH_3 e R_2=C_5H_{11}	Perda considerável da atividade, embora seja observada pouca modificação no espectro da molécula (RUSSEL et al., 1941a).
	Posição da hidroxila; R_1=R_2=R_3=CH_3; R_1=R_3=CH_3 e R_2=C_5H_{11};	A posição da hidroxila e a natureza dos grupos alquilas ligados ao anel B parecem ser muito importantes para a atividade (RUSSEL et al., 1941a).
	R_1=R_3=CH_3; R_2= série de etil a *n*-octil;	Os compostos com R_2=*n*-C_6H_{13} e R_2=*n*-C_7H_{15} são mais ativos que o THC no teste de Gayer (RUSSEL et al., 1941b).
	R_1=R_3=CH_3; R_2=isoamil ou isoexil;	Atividade negligenciável (RUSSEL et al., 1941b).
	R_1=R_3=CH_3; R_2=OH	Atividade negligenciável (RUSSEL et al., 1941b).
	Série com diferentes R_2, R_1=CH_3 e $R_3 \neq CH_3$	Atividade negligenciável (RUSSEL et al., 1941b).

	Série com diferentes R_1 e R_2.	R_1=H e R_2=CH_3 foi o único par que provocou atividade marcante para este tipo de estrutura foi (RUSSEL et al., 1941b).
	Diminuição do número de membros do anel A.	Redução ou extinção da atividade. Em alguns testes, esta substância não apresentou toxicidade e em outros a toxicidade foi elevada (RUSSEL et al., 1941a).
	R_1=C_5H_{11}; Remoção do anel A.	Redução ou extinção da atividade (RUSSEL et al., 1941a).
	Série com R_2=C_4H_9, R_3=H e diferentes R_1	Atividade negligenciável (RUSSEL et al., 1941b).

O grupo de Adams desenvolveu novos procedimentos para isomerizar CBD a THC com melhor resolução dos isômeros, indicando que os THCs obtidos até então eram misturas (ADAMS et al., 1941b). Estes THCs mais puros foram usados como parâmetro para medir a potência dos produtos com as modificações estruturais constantes na tabela 2. A partir de 1942, o THC natural isolado por Wollner et al. (1942) passou a ser usado também como parâmetro para medir a atividade de produtos de síntese com estruturas relacionadas ao THC. As tabelas 2 e 3 sumarizam os trabalhos de síntese e avaliação da relação estrutura/atividade de séries de análogos, e homólogos do THC produzidos pelo grupo de Adams.

Tabela 2. Relação atividade/estrutura de tetraidrocanabinóis sintetizados pelo grupo de R. Adams. Efeitos fisiológicos comparados com tetraidrocanabinol obtido por isomerização do canabidiol.

Tipo de estrutura	Modificação	Efeito
	R_2=R_4=H; R_3=R_6=CH_3; R_1= série de *n*-alquilas de metil a *n*-butil e de *n*-hexil a *n*-octil.	Comparados ao derivado com *n*-amil, a atividade variou desde um valor baixo no R_1= metil até um máximo em R_1= *n*-hexil, decrescendo nos homólogos maiores (ADAMS et al., 1941a).
	R_1= *n*-amil; R_2=R_3=R_4=H; R_6=CH_3.	Baixa atividade se comparado a R_2=R_4= R_5=H; R_3=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil. (ADAMS; SMITH; LOEWE, 1941).
	R_1= *n*-amil; R_2= CH_3; R_3=R_4=H; R_6=C_2H_5.	Baixa atividade se comparado a R_2=R_4= R_5=H; R_3=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil. (ADAMS; SMITH; LOEWE, 1941).
	R_2=R_3=H; R_4=R_5=CH_3; R_1= *n*-amil.	Baixa atividade se comparado a R_2=R_4= R_5=H; R_3=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil. (ADAMS; SMITH; LOEWE, 1941).
	R_1= *n*-amil; R_3= CH_3; R_2=R_4=H; R_6= *n*-propil.	Baixa atividade se comparado a R_2=R_4= R_5=H; R_3=R_6=CH_3; R_1=C_5H_{11}. (ADAMS; SMITH; LOEWE, 1941).
	R_2=R_3=H; R_4=R_6=CH_3; R_1 = série de *n*-alquilas de *n*-propil a *n*-nonil	A faixa de potência máxima inicia-se *n*-hexil e tem um máximo em *n*-octil. Ao sofrerem hidrogenação da ligação dupla do anel A, os membros da série reduzem suas potências, com exceção daquele com o R_1 = *n*-amil (ADAMS et al., 1942a).
	R_2=R_4=H; R_3=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil.	Neste trabalho, foram sintetizadas as formas *d* e *l* do composto. A forma *l* apresentou atividade de 4 a 5 vezes maior que a forma *d* (ADAMS; SMITH; LOEWE, 1942).
	R_2=R_4=R_5=H; R_3=C_2H_5; R_6=CH_3; R_1= *n*-amil.	Potência farmacológica é de 10-20% maior do que a exibida pelo THC padrão (CBD reduzido) (ADAMS et al., 1942b).
	R_2=R_4=R_5=H; R_3=$(CH_3)_2$; R_6=CH_3; R_1= *n*-amil.	
	R_2=R_5=H; R_3=R_4=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil.	
	R_2=R_4=H; R_3=R_5=R_6=CH_3; R_1= *n*-amil.	Potência farmacológica é mais baixa do que a exibida pelo THC padrão (CBD reduzido) (ADAMS et al., 1942b).

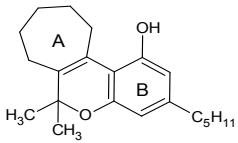
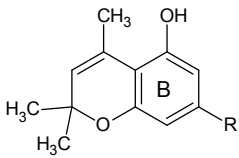
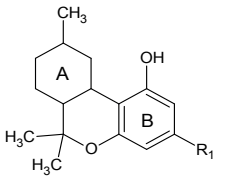
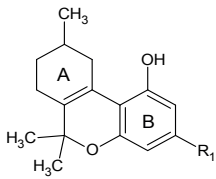
	Aumento do número de membros do anel A	Potência farmacológica é de 10-20% maior do que a exibida pelo THC padrão (CBD reduzido), no entanto, apresenta ação convulsionante (ADAMS et al., 1942b).
	R=CH_3; Ausência do anel A.	Não exibiu atividade compatível com THC (ADAMS; CAIN; LOEWE, 1941).
	R=C_5H_{11}; Ausência do anel A.	Exibiu atividade compatível com THC (ADAMS; CAIN; LOEWE, 1941).
	R_1= série de *n*-alquilas de *n*-propil a *n*-octil.	Com exceção dos homólogos contendo *n*-butil e *n*-hexil, todos apresentaram potências mais baixas que os correspondentes homólogos de THC (ADAMS et al., 1942a).

Tabela 3. Relação atividade/estrutura de tetraidrocanabinóis sintetizados pelo grupo de R. Adams. Efeitos fisiológicos comparados com tetraidrocanabinol natural obtido por Wollner et al., (1942).

Tipo de estrutura	Modificação	Efeito
	R_1=cadeias lineares 4 a 7 carbonos com substituintes metil, etil ou *n*-propil no carbono 1.	O composto mais ativo desta série contém o grupo R_1=1-metileptil. Comparado com os THCs naturais obtidos por Wollner et al. (1942), este produto também se mostrou mais ativo (ADAMS; CHEN; WOLFF, 1945)
	R_1=1-metiloctil ou 1-metilnonil.	Comparados com o THC natural obtido por Wollner et al. (1942), o composto com o grupo 1-metiloctil é cerca de 4 vezes mais potente e o composto com o grupo 1-metilnonil é 2,08 vezes mais potente (ADAMS; AYCOCK; LOEWE, 1948).
	R_1=2-metilpentil, 3-metilpentil ou 4-metilpentil.	A atividade dos produtos se torna menor quanto maior a distância do grupo metil para o anel aromático (ADAMS; AYCOCK; LOEWE, 1948).
	R_1=1,1-dimetilbutil; 1,1-dimetileptil; 1,2-butil; 1,2-dimetileptil ou 1-etil, 2-metilpropil.	Os compostos com o grupo 1,1-dimetilalquil têm atividades próximas às dos correspondentes monometilados na posição 1. O produto com o R_1=1,1-dimetileptil é mais ativo que o que tem R_1=1,1-dimetilbutil. O produto com R_1=1,2-dimetileptil é 70 vezes mais potente que o THC natural de Wollner et al. (1942) e é o mais potente homólogo sintetizado até aquele momento (ADAMS; MACKENZIE; LOEWE, 1948).
	R_1=1,2-dimetilexil; 1,2-dimetiloctil ou 1,2,4-trimetilexil.	Os derivados 1,2-dimetilexil e 1,2-dimetiloctil exibem potência mais baixa que o 1,2-dimetileptil, relatado em Adams, Mackenzie e Loewe (1948). A presença do terceiro grupo como em 1,2,4-trimetilexil não demonstrou aumentar a atividade fisiológica (ADAMS; HARFENIST; LOEWE, 1949)

2.5 CONCLUSÃO DA ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DO CBD

Mechoulam e Shvo (1963) analisaram o CBD (F11a) e seu derivado dinitrobenzoato (F11b) por RMN^{1}H. Os espectros revelaram que estes compostos têm apenas três prótons olefínicos. Aplicando esta limitação às propostas de Adams et al. (1940f), pode-se excluir a estrutura (F11c), restando possíveis (F11d) e (F11e). O espectro também revelou a existência de duas metilas vinílicas e uma metila ligada a carbono saturado no CBD. Os autores atribuíram o sinal em 3,85 ppm no espectro de (F11a) e em 3,58 ppm no espectro de (F11b) ao próton ligado ao carbono 3 (numeração adotada pelos autores). Este valor indica que não é apenas a vizinhança com o anel aromático que exerce efeito de desproteção sobre este próton, o que leva a dedução de que a dupla ligação alicíclica deve estar entre os carbonos 1 e 2. A multiplicidade do sinal do hidrogênio em C-3 (dupleto) é justificada pelo fato de o ângulo diedro H-C_2-C_3-H ser de 85°(±5°) o que faz com que o acoplamento se dê predominantemente com o hidrogênio ligado a C_4 (*J*=11Hz, *trans* diaxial). O alargamento do sinal é justificado pela interação a longa distância com os hidrogênios de C_7.

Uma reação seletiva que transforma insaturações de anéis alifáticos em epóxido foi usada pelos autores para fornecer evidências da dupla ligação na posição Δ^1. No espectro de RMN^{1}H do produto, foi observado que houve a retenção dos sinais dos prótons olefínicos em C-9 e ainda o surgimento de um simpleto fino em 3,01 ppm relativo a um próton α-oxigênio de epóxido. A rigidez do epóxido não permite que o ângulo diedro entre os hidrogênios ligados a C-2 e C-3 assuma um valor que permita haver um acoplamento observável entre os spins destes núcleos. Se a insaturação do anel alifático no CBD estivesse em $\Delta^{1(6)}$, um dos hidrogênios metilênicos em C-5 estaria em posição adequada para o acoplamento com hidrogênio α-oxigênio do epóxido e não seria observado o simpleto fino. O fato de o sinal do hidrogênio em C-3 ser um dupleto mais fino no epóxido do que no material de partida também fornece informações sobre a posição da ligação dupla alicíclica. Se esta dupla ligação fosse em $\Delta^{1(6)}$, o hidrogênio em C-3 poderia acoplar com os dois hidrogênios em C-2 com constantes de acoplamento diferentes, gerando um dupleto alargado. O que se observa, no entanto, é um dupleto fino em 3,24 ppm (*J*=11 Hz)

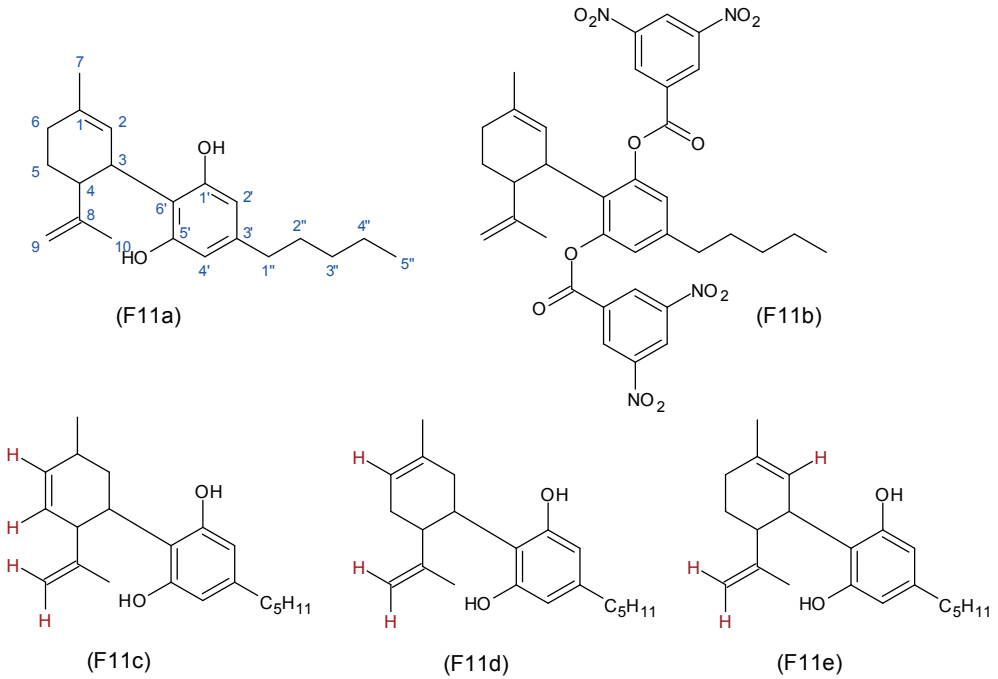


Figura 11. Canabidiol (F11a) e dinitrobenzoato de canabidiol (F11b), ambos com as insaturações alifáticas nas posições propostas por Mechoulam e Shvo (1963). Estruturas com as propostas de posições para as ligações duplas segundo Adams et al., (1940f) com quatro prótons olefínicos (F11c) e com três prótons olefínicos (F11d) e (F11e).

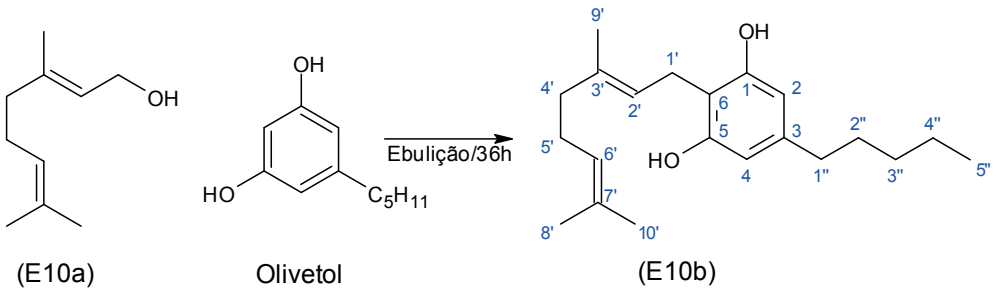
A hidrogenação do CBD a THC provocou o deslocamento do próton em C-3 para campo alto (2,60 ppm) a ponto de o sinal se confundir com o dos prótons do primeiro carbono da cadeia lateral *n*-amila. Os autores apontaram que isto só aconteceu porque o próton em C-3 é alílico e, portanto, a insaturação está de fato em Δ^1.

A posição preferencial dos anéis alifático e aromático do CBD não proporciona a coplanaridade necessária para que a insaturação alicíclica se isomerize para uma posição conjugada ao anel quando a molécula se encontra em meio ácido ou básico. Com estas informações, Mechoulam e Shvo (1963) estabeleceram a estrutura F12a para o canabidiol.

2.6 DESCOBERTA DO CANABIGEROL E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DO THC NATURAL

Gaoni e Mechoulam (1964a) descobriram, em um extrato hexânico da *Cannabis*, um constituinte com espectro U.V. idêntico ao do CBD, com ponto de fusão 51-53°C, fisiologicamente inativo, sem carbonos assimétricos e com dois hidrogênios a mais que o CBD. No espectro de RMN^{1}H aparecem: dois hidrogênios aromáticos idênticos, indicando padrão de substituição compatível com um derivado do olivetol; prótons metilênicos muito desprotegidos que acoplam somente com um próton adjacente, indicando a vizinhança

com o anel aromático e com uma insaturação; um hidrogênio de olefina trissubstituida que contém dois grupos metila. Os autores deduziram que a única estrutura cíclica nesta molécula é um anel aromático e que a cadeia alifática deve ter a estrutura de uma geranila. Para confirmar esta proposta de estrutura, foi realizada a condensação do olivetol com geraniol (E10a) por meio da ebulição da mistura destes reagentes em decalina por 36 horas (esquema 10). O produto formado apresentou propriedades compatíveis com a substância natural que recebeu o nome de **canabigerol** (CBG, E10b). Os autores propuseram que a biossíntese do CBG se dá pela condensação do pirofosfato de geranila com olivetol. Esta hipótese ajudou a entender a biossíntese de outros constituintes da *Cannabis* conhecidos à época, pois é possível que CBD e THC sejam resultado de ciclizações do CBG.

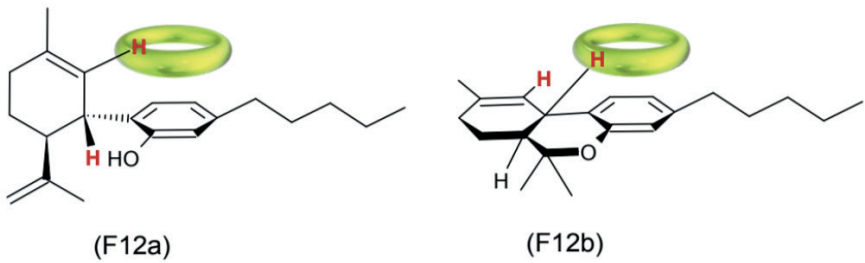


Esquema 10. Síntese do canabigerol idêntico ao natural a partir de geraniol e olivetol.

Usando hexano como eluente em colunas de florisil e de alumina, Gaoni e Mechoulam (1964b) obtiveram frações de extrato de *Cannabis* que continham CBN e um composto desconhecido que foi purificado por meio da conversão a seu derivado 3,5 – dinitrofeniluretana, seguida de hidrólise em meio suavemente básico. Ao ser desidrogenado na presença de enxofre, o composto desconhecido consumiu dois moles de hidrogênio e se converteu em CBN, indicando que se tratava de um THC natural, como o obtido por Wollner et al. (1942), suposição corroborada pela atividade fisiológica apresentada pelo composto.

Em seu espectro de RMN^{1}H, o composto exibe quatro metilas, sendo uma alifática, duas **α** a oxigênio e uma ligada a olefina. Deste último dado, concluiu-se que a dupla ligação no anel alifático está em posição Δ^1 ou $\Delta^{1(6)}$. O deslocamento químico do hidrogênio em C-2 é menor no CBD que no THC, acontecendo o inverso com os deslocamentos dos hidrogênios ligados aos carbonos C-3 destes dois compostos. Estes deslocamentos químicos subsidiam conclusões a respeito da posição da insaturação no anel alifático e da estereoquímica dos carbonos assimétricos, pois a diferença na blindagem sofrida pelos hidrogênios em C-2 e C-3 pode ser explicada em função de efeitos anisotrópicos. No CBD, o ciclo aromático e o ciclo alifático encontram-se preferencialmente em planos perpendiculares e, por essa razão, o hidrogênio em C-2 encontra-se na área de proteção promovida pela nuvem eletrônica do anel aromático. Esta disposição dos ciclos coloca

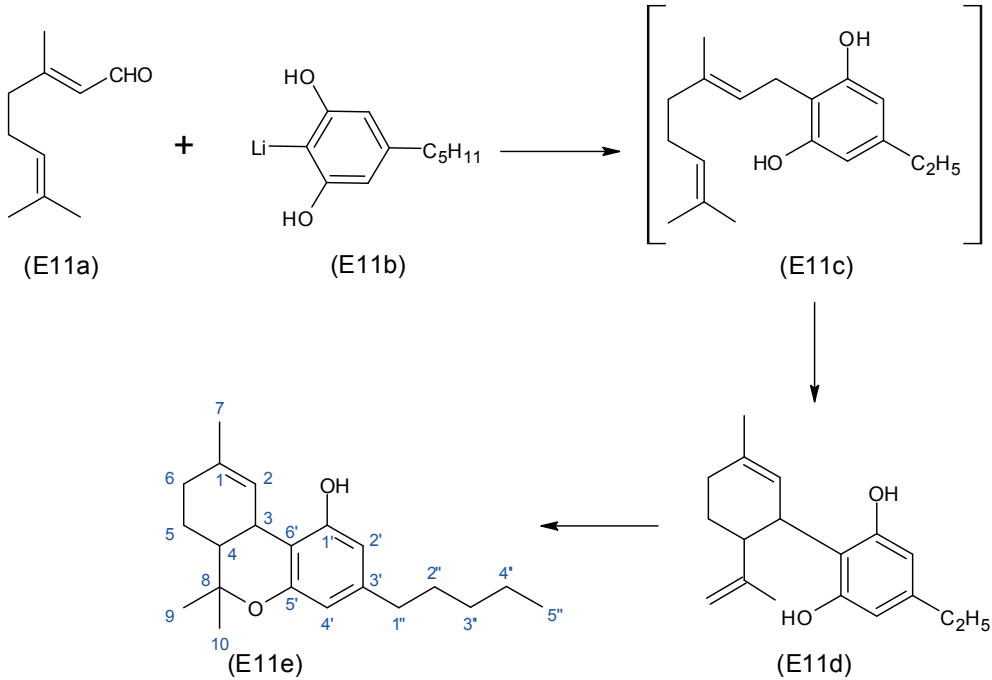
o hidrogênio ligado a C-3 na região de desproteção (F11a). No caso do THC, o sistema tricíclico é coplanar ou próximo disso e, por esta razão, o hidrogênio em C-3 encontra-se sob a proteção dos elétrons **π** do anel aromático, enquanto o hidrogênio em C-2 está intensamente desprotegido. Tais condições só são possíveis se a insaturação estiver em **Δ**^{1} e os hidrogênios ligados a C-3 e C-4 estiverem em posição *trans* (F11b). Os autores submeteram o CBD a ebulição em solução etanólica de HCl 0,05% e produziram uma mistura de CBD e **Δ**^{1}-THC sem que houvesse isomerização da insaturação ou dos centros quirais. Deste modo, obtiveram uma evidência adicional de que a estrutura do **Δ**^{1}-THC proposta a partir das informações obtidas anteriormente estava correta, fazendo com que este se tornasse o primeiro constituinte ativo da *Cannabis* a ter a sua estrutura inteiramente elucidada (GAONI E MECHOULAM, 1964b).



(F12a) (F12b)

Figura 12. Estrutura do canabidiol (F12a) e do tetraidrocanabinol (F12b) com destaque para as posições dos hidrogênios ligados a C-2 e a C-3 em relação ao plano do anel aromático e à sua nuvem de elétrons π segundo Gaoni e Mechoulam (1964b).

Através da reação de citral A (geranial, E11a) com um derivado litiado de olivetol (E11b), Mechoulam e Gaoni (1965b) realizaram a primeira síntese total do *dl*-CBD e do *dl*-**Δ**^{1}-3,4-*trans*-THC (Esquema 11). Investigando a isomerização do CBD a **Δ**$^{1(6)}$-THC em meio ácido relatada por Adams et al. (1940a, 1940d, 1940e, 1940f) estes autores observaram que as condições do meio podem levar à formação de uma mistura que, além do **Δ**$^{1(6)}$-THC, contém **Δ**^{1}-THC e os dois isômeros de 1-etóxi-hexaidrocanabinol (GAONI e MECHOULAM, 1966a).



Esquema 11. Síntese total do *dl*-canabidiol (E11d) e do *dl*-Δ^1-3,4-*trans*-tetraidrocanabinol (E11e) a partir de geranial (E11a) e olivetol (E11b). A reação passa pela formação do canabigerol (E11c).

Gaoni e Mechoulam (1966c) corrigiram a interpretação dos sinais de RMN^{1}H feita por Taylor, Lenard e Shvo (1966) e propuseram que o produto de isomerização do *dl*-**Δ**^{1}-3,4-*cis*-THC catalisada por ácido tem a estrutura (F13a) e não (F13b). Por esta razão, sugeriram o nome $\Delta^{4(8)}$-*iso*-THC para este composto.

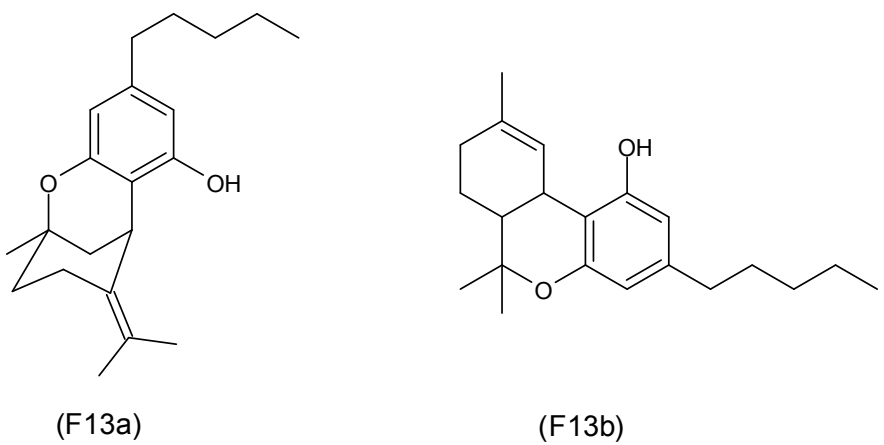
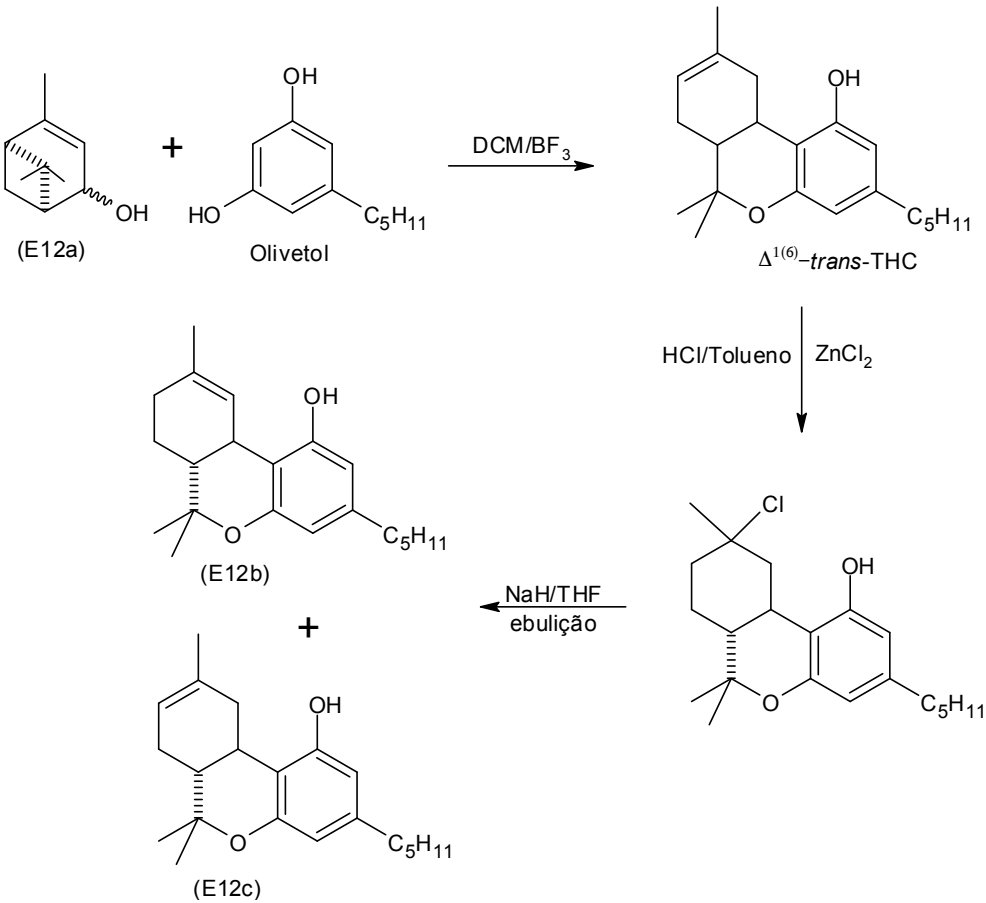


Figura 13. Fórmulas estruturais propostas por Mechoulam e Gaoni (1966c) (F13a) e por Taylor, Lenard e Shvo (1966) (F13b) para o produto de isomerização do *dl*-Δ^1-3,4-*cis*-THC catalisada por ácido.

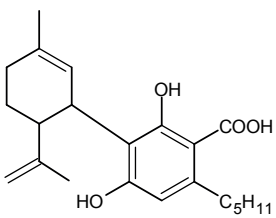
Mechoulam e Gaoni determinaram que a configuração absoluta do (-)-**Δ**^{1}-THC natural é *d* (Mechoulam e Gaoni, 1967a) e Mechoulam, Braun e Gaoni, (1967) realizaram a síntese estereoespecífica do (-)-**Δ**^{1}-*trans*-THC (E12b) e do (-)-**Δ**$^{1(6)}$-*trans*-THC (E12c) através da condensação de olivetol e verbenol catalisada por ácidos, seguida de cloração com HCl em tolueno. Os isômeros foram separados em coluna de florisil (Esquema 12).



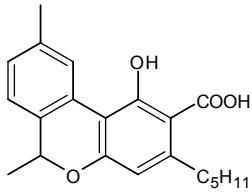
Esquema 12. S**íntese** estereoespecífica do (-)-Δ^{1}-*trans*-THC (E12b) e do (-)-Δ$^{1(6)}$-*trans*-THC (E12c) a partir da condensação de olivetol e verbenol (E12a) catalisada por ácido.

A elucidação da estrutura do CBD forneceu subsídios para a compreensão da estrutura de um composto identificado por Krejčí, Horák e Šantavý (1959) que se convertia em CBD: o **ácido canabidiólico** (CBDA) (F14a). Extratos contendo este composto já haviam sido relatados como dotados de atividade contra micro-organismos gram-positivos por Krejčí (1958) e sua atividade antibacteriana havia sido verificada por Kabelík (1957), mas a sua elucidação completa foi realizada por Mechoulam e Gaoni (1965a). Através da análise por RMN^{1}H de ésteres derivados do ácido canabidiólico, estes pesquisadores confirmaram

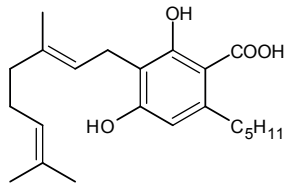
que a posição da ligação dupla alicíclica neste composto é a mesma observada no CBD. Também através da análise de derivados, os autores identificaram o **ácido canabinólico** (CBNA) (F14b) e o **ácido canabigerólico** (CBGA) (F14c) por comparação dos espectros de RMN^{1}H destes compostos com os das respectivas formas não-ácidas. A diferença mais marcante é a presença de dois prótons aromáticos nas formas não-ácidas contra apenas um nas formas ácidas.



(F14a)



(F14b)



(F14c)

Figura 14. Estruturas dos ácidos canabidiólico (F14a), canabinólico (F14b) e canabigerólico (F14c).

2.7 DESCOBERTAS DE OUTROS CANABINOIDES NATURAIS

Hively, Mosher e Hoffman (1966) relataram a descoberta e isolamento de outro princípio ativo da *Cannabis*. O material utilizado para a obtenção deste produto foram amostras frescas de folhas e flores de uma variedade de *Cannabis* nascida nos Estados Unidos cujo produto da extração com éter de petróleo foi cromatografado em coluna de gel de sílica. A fração eluida com benzeno continha, entre outros canabinoides, o ***trans*-Δ^6-tetraidrocanabinol** (*trans*-Δ^6-THC). A estrutura deste composto foi detalhada por Archer et al. (1970) através de análise conformacional e de RMN^{1}H como sendo (F15a).

Gaoni e Mechoulam (1966b) isolaram outro constituinte ativo do extrato da *Cannabis* que, ao ser testado em um cachorro, causou sedação e ataxia. A polaridade deste composto é menor que a do CBG e precisou ser recromatografado duas vezes e ser submetido **à** destilação para adquirir uma pureza satisfatória. Com base nos dados espectroscópicos, foi proposta a estrutura (F15b) e o nome **canabicromeno** (CBC). Paralelamente, Claussen, Spulak e Korte (1966) também encontraram o CBC e propuseram o mesmo nome e a mesma estrutura. Mechoulam, Yagnitinsky e Gaoni (1968) realizaram a síntese total do CBC via desidrogenação do CBG. Kane e Razdan (1968) reportaram uma síntese de um racemato de CBC em uma só etapa através da condensação do olivetol com citral em piridina.

Durante a análise de extratos de *Cannabis* por cromatografia em camada delgada de sílica, Korte e Sieper (1964) detectaram canabinoides que denominaram TCH I, THC II e THC III. O composto THC I tem as mesmas propriedades do princípio ativo isolado, identificado e sintetizado por Gaoni e Mechoulam (1964b). Claussen, Spulak e Korte (1966)

determinaram que o THC II é o CBC. Mechoulam e Gaoni (1967b) propuseram, com base em dados de ressonância magnética nuclear, que a estrutura do THC III seria (F15c) e sugeriram o nome **canabiciclol** (CBL). Claussen, Spulak e Korte (1968) propuseram que a estrutura do THC III consiste em um pinano que se liga em dois pontos ao olivetol formando uma estrutura bicíclica saturada na parte alifática e, por esta razão, o denominaram **canabipinol** (F15c). Crombie e Ponsford (1968) relatam a síntese de uma série de canabinoides por meio de ciclização terpênica usando um procedimento semelhante ao adotado por Gaoni e Mechoulam (1966c). Entre os produtos obtidos, está o CBL, referido no texto como sendo o mesmo canabipinol. Kane e Razdan (1968) relataram a primeira síntese total de *dl*-CBL a partir de olivetol e citral em piridina. Crombie et al. (1968) demonstraram que o CBL pode ser produzido por meios fotoquímicos a partir do CBC e Crombie e Ponsford (1971) revisaram a estrutura do CBL alegando inconsistências entre os dados de RMN^{1}H e a estrutura (F15c) como, por exemplo, a impossibilidade de esta estrutura apresentar no espectro um próton benzílico como um dupleto com uma constante de acoplamento tão grande (9Hz). Assim sendo, propuseram a estrutura (F15d) para o CBL.

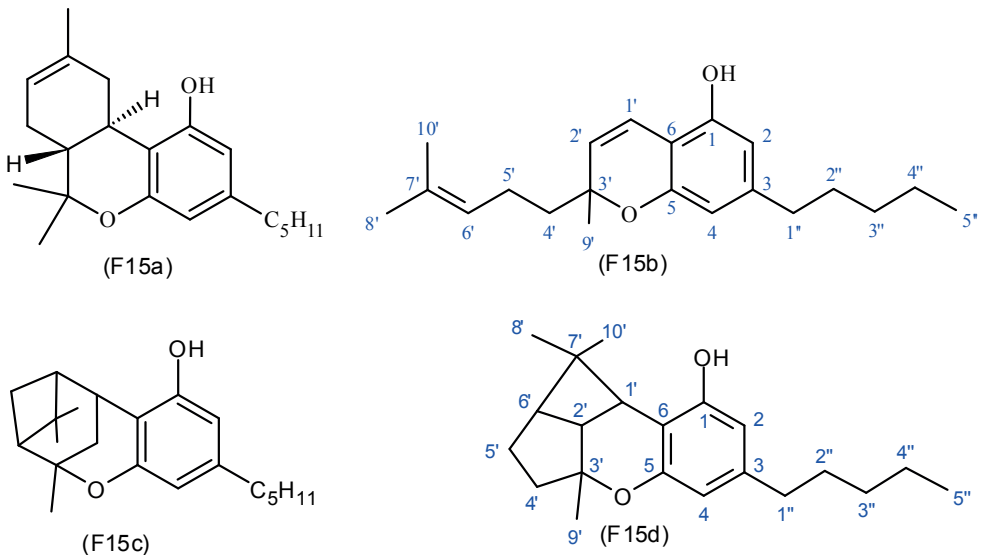


Figura 15. Fórmulas estruturais para *trans*- Δ^{6}-THC (F15a), canabicromeno (F15b), canabipinol (F15c) e canabiciclol (reformulação da estrutura do canabipinol, F15c).

Obata e Ishikawa (1966) destilaram um extrato fenólico de *Cannabis* e ao extrair o resíduo desta destilação com éter, obtiveram um composto cristalino branco do qual, através de uma mistura de éter etílico e éter de petróleo, foi recristalizado um composto cristalino incolor. A este composto, os pesquisadores deram o nome de **canabitriol** (CBT). Chan, Magnus e Watson (1976) usaram RMN para determinar uma fórmula estrutural para o CBT. McPhail et al., (1984) utilizaram cristalografia de raios-X para determinar a

estereoquímica dos isômeros *cis* e *trans* do CBT extraído a partir de uma amostra de *Cannabis* do Panamá (Figura 16).

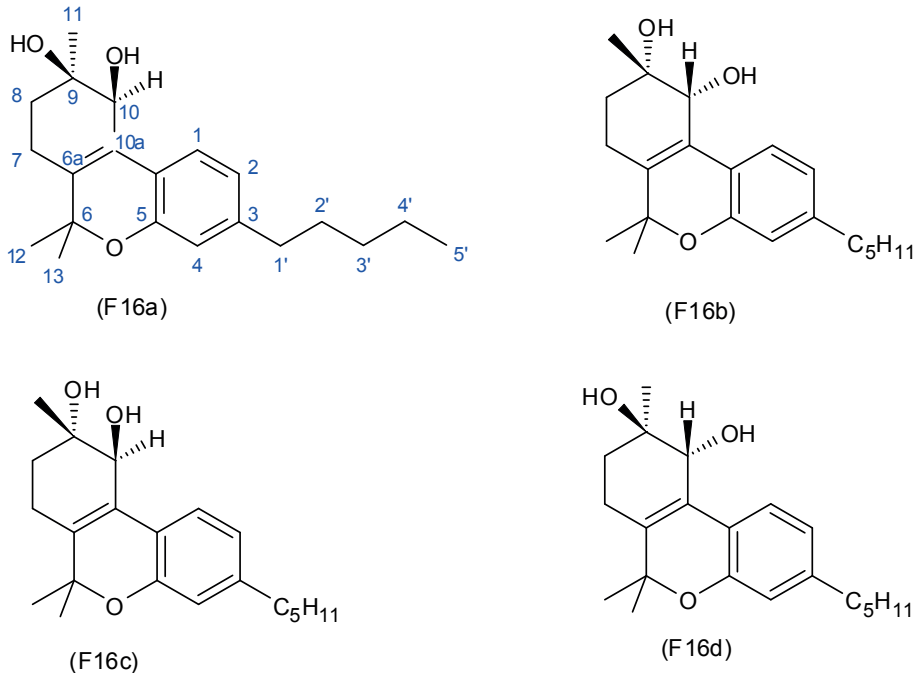
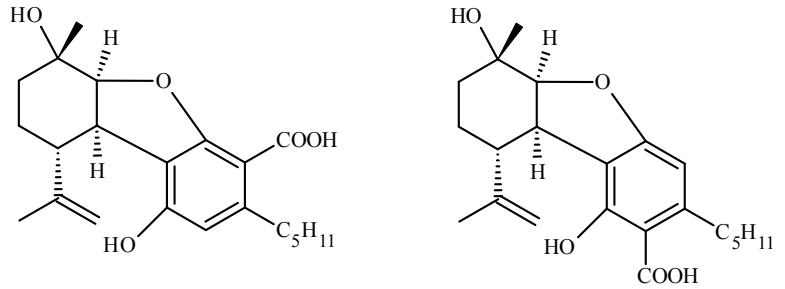


Figura 16. Formas trans (F16a e F16b) e formas cis (F16c e F16d) para o canabitriol, segundo McPhail et al., (1984).

Canabielsoin (CBE) é um canabinoide que teria sido detectado pela primeira vez por Bercht et al. (1973) a partir de um extrato alcoólico de *Cannabis* do Líbano (ELSOHLY e GUL, 2014). No entanto, derivados ácidos de CBE já eram conhecidos havia alguns anos. Shani e Mechoulam (1970) usaram benzeno para extrair o resíduo sólido do extrato de *Cannabis* em éter de petróleo. Com isso, foi obtida uma mistura farmacologicamente inativa que foi cromatografada em coluna de gel de sílica. Além dos já conhecidos ácidos canabidiólico, canabigerólico e tetraidrocanabinólico A, as frações continham dois outros compostos que foram chamados de ácido canabielsóico A (F17a) e ácido canabielsóico B (F17b) com rendimentos relativos ao material vegetal de partida de 0,08% e 0,04%, respectivamente[8].

8 O nome desta classe de canabinoides não foi escolhido como uma referência a detalhes estruturais das moléculas, como ocorreu com as demais classes, mas como uma homenagem a Elsa Boyanova, que trabalhava no laboratório de R. Mechoulam e que faleceu após realizar o isolamento citado acima (SHANI E MECHOLAM, 1974; HANUŠ et al., 2016)

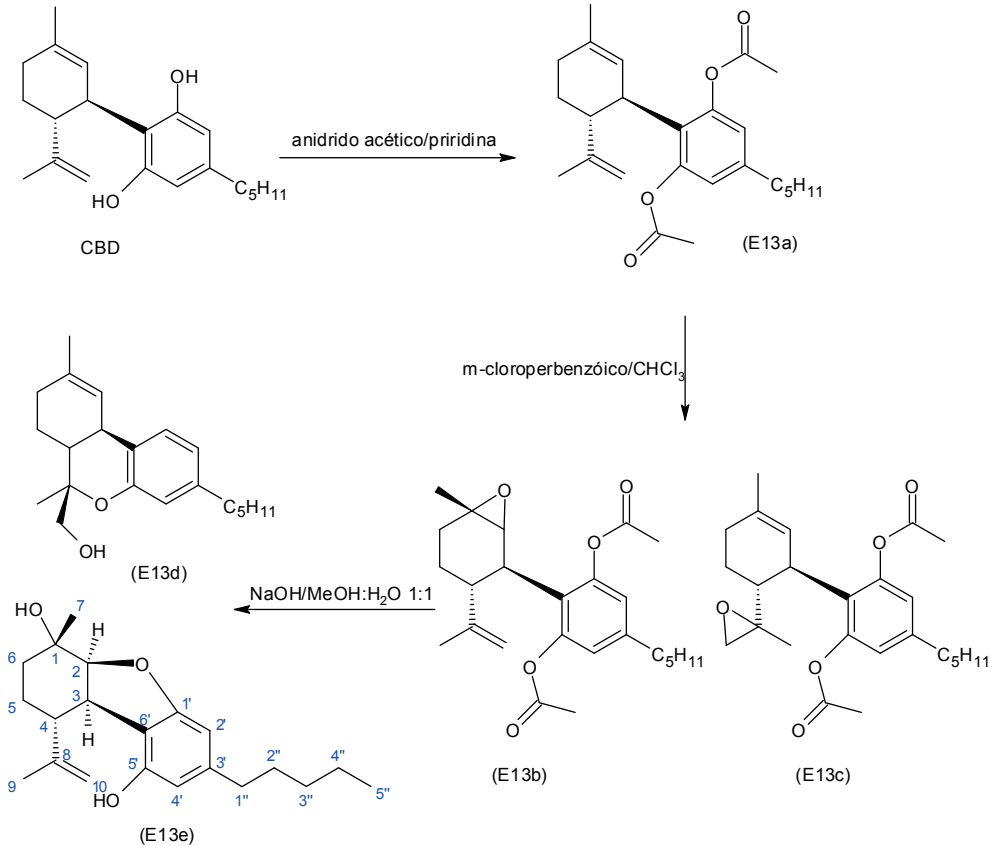


(F17a) (F17b)

Figura 17. Estrutura da ácido canabielsóico A (F17a) e ácido canabielsóico B (F17b).

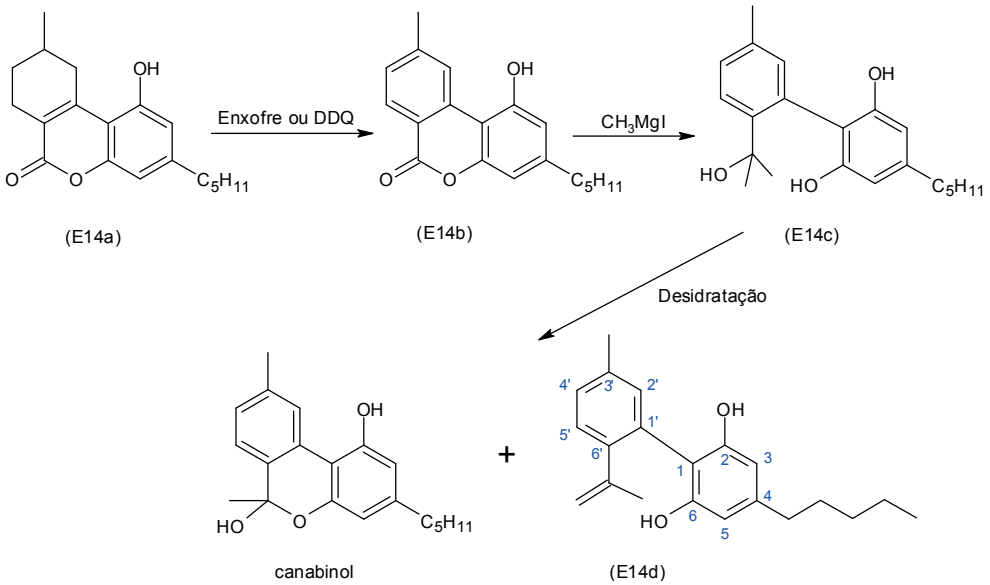
Uliss, Razdan e Dalzell (1974) obtiveram CBE por uma via que partiu do diacetato de CBD (E13a), produzido por meio da reação de CBD com anidrido acético em piridina. Este derivado foi submetido à reação com ácido *m*-cloroperbenzóico em clorofórmio **à** temperatura ambiente para se transformar na mistura dos epóxidos (E13b) e (E13c). A reação destes epóxidos com NaOH em MeOH:H_2O 1:1 produziu um derivado de Δ^1-THC (E13d) e CBE (E13e) que puderam ser separados por CCD. O CBE produzido por esta via apresentou tempo de retenção em cromatografia gasosa, espectro de massas e espectro de ressonância magnética nuclear idênticos aos obtidos para o produto de descarboxilação do ácido canabielsóico relatado por Shani e Mechoulam (1970). No entanto, Uliss, Razdan e Dalzell (1974) divergiram da estereoquímica proposta por Shani e Mechoulam (1970), argumentado que a transformação do epóxido (E13c) em (E13d) implica uma clivagem *trans* diaxial na posição menos impedida, obrigando os carbonos C-2 e C-3 a uma estereoquímica *cis* e o grupo hidroxila em C-1 a uma conformação **α**(axial). Concomitantemente à submissão do artigo com estes resultados de Uliss, Razdan e Dalzell (1974), dados de Shani e Mechoulam (1974) que estão em consonância com a estrutura (E13e) do CBE foram publicados. CBE não exibiu atividade sobre o SNC em doses intravenosas acima de 10mg/Kg **(**ULISS; RAZDAN; DALZELL, 1974).

K**ü**ppers et al. (1973) determinaram o CBE como produto majoritário da pirólise do CBD, o que leva **à** dedução de que este composto está presente na fumaça da *Cannabis* (HANUŠ et al., 2016). Estudos revelaram que o CBE pode ser um produto de metabolismo do CBD no organismo de espécies de roedores (YAMAMOTO et al., 1988; 1989 e 1991).



Esquema 13. Síntese de canabielsoin (E13e) a partir de acetato de canabidiol (E13a) via formação dos epóxidos (E13b) e (E13c), segundo Uliss, Razdan e Dalzell (1974).

Canabinodiol (CBND) é um análogo aromático natural do CBD. Inicialmente, este composto foi detectado através da interferência que ele causa nas operações de purificação do CBD, visto que, algumas vezes, ele ocorre em quantidades elevadas (LOUSBERG et al., 1977). Para confirmar uma proposta de estrutura, Lousberg et al. (1977) sintetizaram o composto (E14a) pelo procedimento de Adams e Baker (1940b) e depois o aromatizaram através do tratamento com enxofre e com 1,2-dicloro-4,5-dicianoquinona (DDQ) (MECHOULAM; YAGNITINSKY; GAONI, 1968) produzindo (E14b) que foi tratado com excesso de um reagente de Grignard, transformando-se em (E14c). Este composto foi desidratado produzindo CBN e um outro composto (E14d) que apresentou propriedades idênticas ao CBND natural. Através da conversão catalisada por ácido semelhante **à** usada por Mechoulam e Gaoni (1965b) e por Petrzilka, Haefliger e Sikemeier (1969), tanto o produto natural como o sintético se tornaram idênticos a uma amostra autêntica de CBN (LOUSBERG et al., 1977).

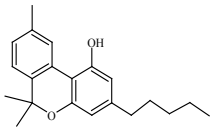
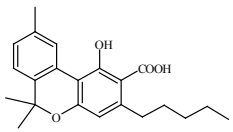
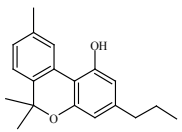
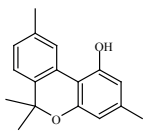
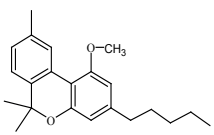
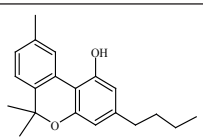
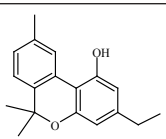
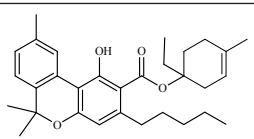
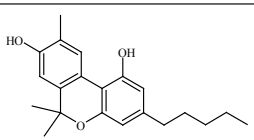
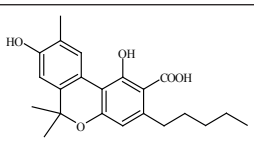


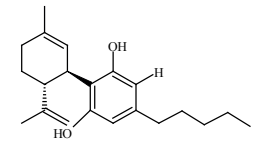
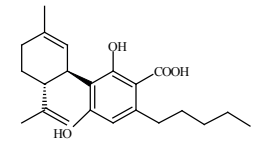
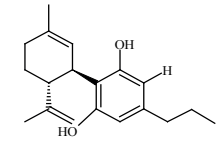
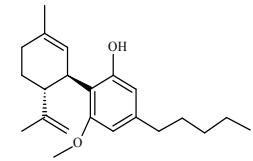
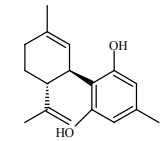
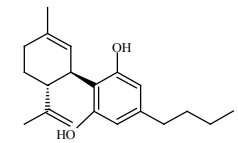
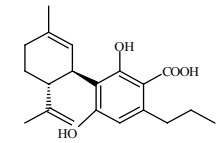
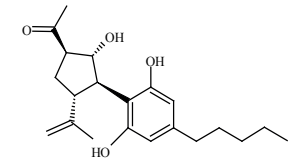
Esquema 14. Método de síntese do canabinodiol (E14d) usado por Lousberg et al., (1977) para confirmar a estrutura do composto natural.

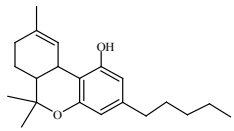
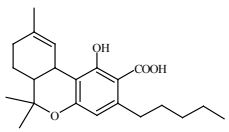
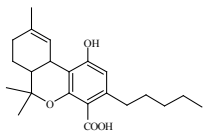
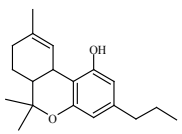
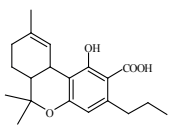
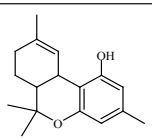
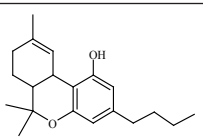
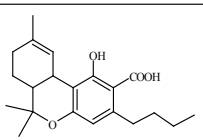
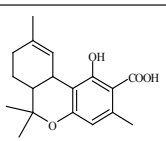
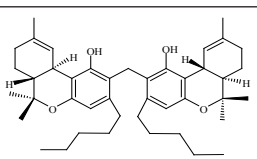
Os canabinoides naturais ou fitocanabinóides podem ser classificados de acordo com a sua estrutura básica como pertencentes a um dos seguintes grupos: **canabinóis, canabidióis**, ***trans*-Δ¹-tetraidrocanabinóis**, ***trans*-Δ¹⁽⁶⁾-tetraidrocanabinois**, **canabigeróis**, **canabicromenos**, **canabiciclóis**, **canabitrióis**, **canabielsoins** e **canabinodióis**. Existe ainda um grupo que reúne os fitocanabinoides que não se enquadram em nenhum dos grupos citados acima ou que possuem características comum com mais de um deles (ELSOHLY e GUL, 2014). Atualmente, aplica-se o sistema de numeração usado para o canabinol para as duas classes de THC naturais, sendo referidos como ***trans*-Δ⁹-tetraidrocanabinóis** e ***trans*-Δ⁸-tetraidrocanabinóis,** respectivamente. Na tabela 4 constam exemplos de compostos pertencentes a cada uma destas onze classes (ELSHOLY e GUL, 2014). Em cada grupo, os compostos apresentam variações quanto a estrutura da porção alifática, quanto a presença ou não de grupamentos ácidos, quanto ao comprimento da cadeia alifática ligada ao anel aromático e quanto à derivatização dos grupos hidroxilas fenólicas.

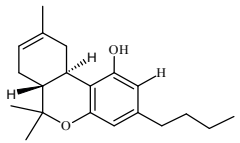
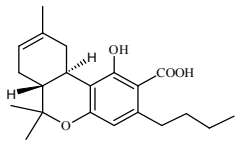
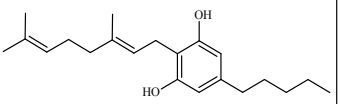
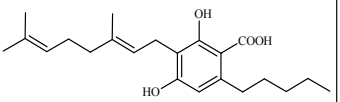
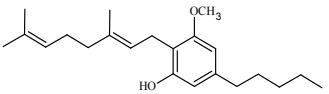
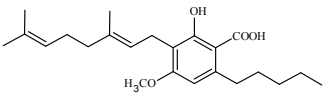
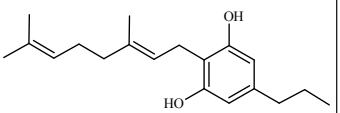
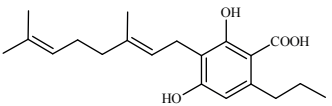
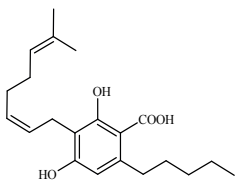
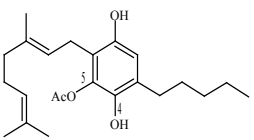
Além dos canabinoides, outras classes de compostos são encontradas na *Cannabis*, como: flavonoides, esteroides, fenantrenos, ácidos graxos, espiroidanos, compostos nitrogenados, xantonas e compostos bifenílicos (ELSHOLY e GUL, 2014).

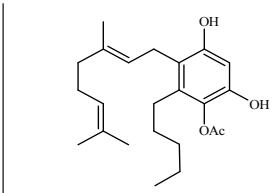
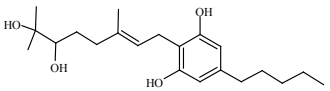
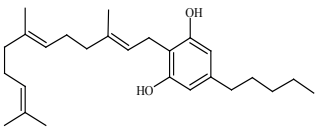
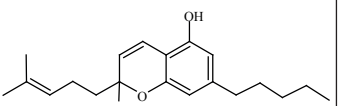
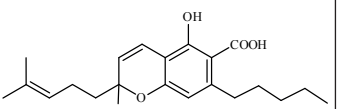
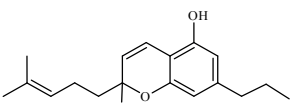
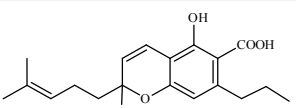
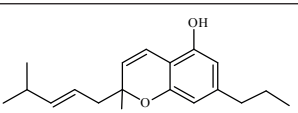
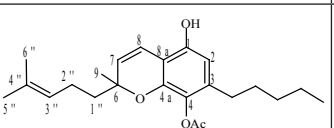
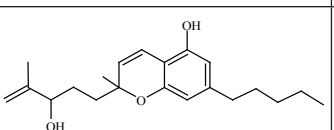
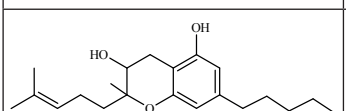
Tabela 4. Exemplos de canabinoides divididos em classes, segundo proposta de Elsohly e Gul (2014).

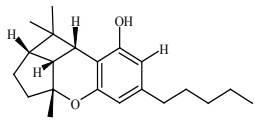
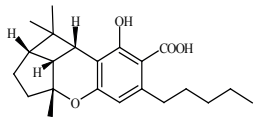
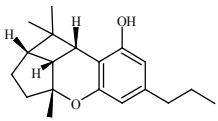
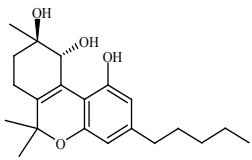
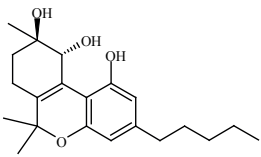
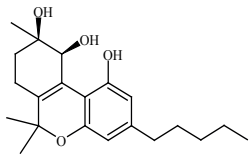
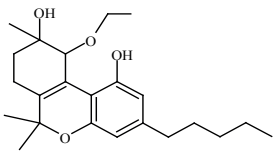
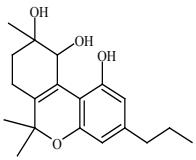
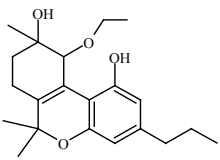
Classe	Estrutura	Nome
Canabinóis		Canabinol (CBN)
		Ácido canabinólico A (CBNA)
		Canabivarina ($CBN\text{-}C_3$)
		Canabiorcol ($CBN\text{-}C_1$)
		Metil éter de canabinol (CBNM)
		Canabinol C_4 ($CBN\text{-}C_4$)
		Canabinol C_2 ($CBN\text{-}C_2$)
		Canabinolato de 4-terpenil
		8-hidroxicanabinol (8-OH-CBN)
		Ácido 8-hidroxicanabinólico A (8-OH-CBNA)

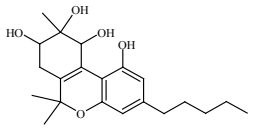
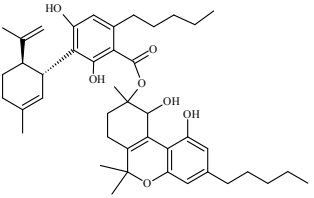
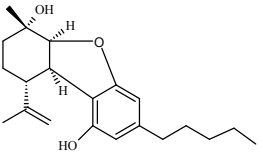
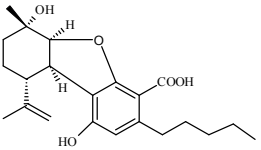
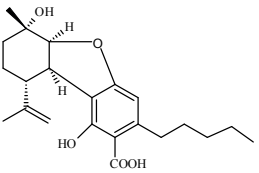
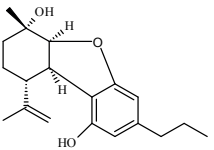
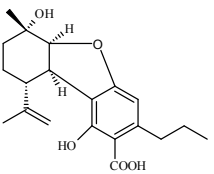
Canabidióis		Canabidiol (CBD)
		Ácido canabidiólico A (CBDA A)
		Canabidivarina (CBDV)
		Monometil de canabidiol (CBDM)
		Canabidiorcol (CBD-C_1)
		Canabidiol-C_4 (CBD-C_4)
		Ácido canabidivarínico A (CBDVA A)
		Canabimovona (CBM)

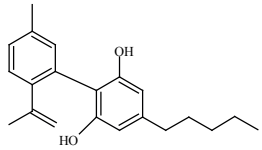
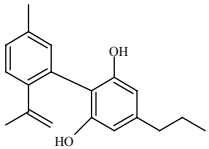
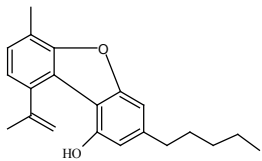
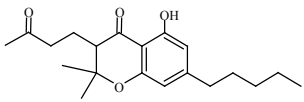
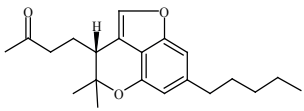
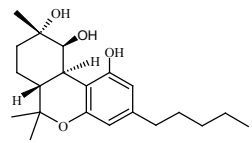
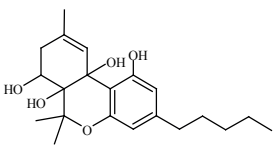
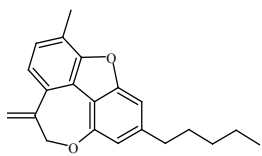
Trans-Δ^9-THC		*Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinol (*Trans*-Δ^9-THC)
		Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico A (*Trans*-Δ^9-THCA A)
		Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico B (*Trans*-Δ^9-THCA B)
		*Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabivarina (*Trans*-Δ^9-THCV)
		Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabivarínico A (*Trans*-Δ^9-THCV A)
		*Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabiorcol (*Trans*-Δ^9-THC-C_1)
		*Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinol-C_4 (*Trans*-Δ^9-THC-C_4)
		Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabinólico-C_4 A (*Trans*-Δ^9-THCA-C_4 A)
		Ácido *Trans*-Δ^9-Tetraidrocanabiorcólico A (*Trans*-Δ^9-THCA-C_1 A)
		Canabisol (canabinoide dimérico)

Trans-Δ^8-THC		*Trans*-Δ^8-Tetraidrocanabinol (*Trans*-Δ^8-THC)
		Ácido *Trans*-Δ^8-Tetraidrocanabinólico A (*Trans*-Δ^8-THCA A)
Canabigeróis		Canabigerol (CBG)
		Ácido canabigerólico (CBGA)
		Monometiléter de canabigerol (CBGM)
		Monometiléter do ácido canabigerólico (CBGAM)
		Canabigerovarina (CBGV)
		Ácido canabigerovarínico (CBG-C_3)
		Ácido canabinerólico
		5-acetil-4-hidroxicanabigerol

		4-acetóxi-2-geranil-5-hidróxi-3-*n*-pentilfenol
		Carmagerol (6',7'-dihydroxy CBG)
		sesquicanabigerol
Canabicromenos		Canabicromeno (CBC)
		Ácido canabicromênico A (CBCA A)
		Canabicromevarina (CBCV)
		Ácido canabicromevarínico A (CBCVA A)
		CBC-C_3 com cadeia 4-metilpent-2-enil em C-2
		4-acetoxicanabicromeno
		3''-hidróxi-Δ4''-canabicromeno
		7-hidroxicanabicromano

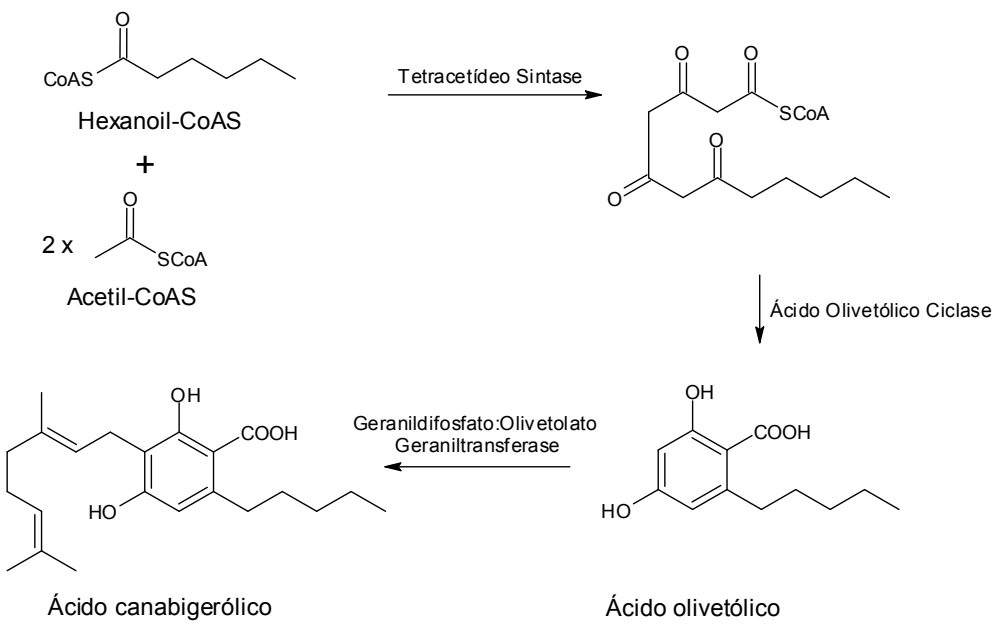
Canabiciclóis		Canabiciclol (CBL)
		Ácido canabiciclólico A (CBLA A)
		Canabicilovarina (CBL-C_3)
canabitrióis		(-)-*trans*-canabitriol ((-)-*trans*-CBT)
		(+)-*trans*-canabitriol ((+)-*trans*-CBT)
		*Cis*-canabitriol (*cis*-CBT)
		(–)-*trans*-10-etoxi-9-hidroxi-$\Delta^{6a}(10^a)$-tetraidrocanabinol ((–)-*trans*-CBT-OEt)
		*Trans*-canabitriol-C_3 (*trans*-CBT-C_3)
		(–)-*trans*-10-etoxi-9-hidroxi-$\Delta^{6a}(10^a)$-tetraidrocanabivarina ((–)-*trans*-CBT-OEt-C_3)

		8,9-diidroxi-$\Delta^{6a}(10^{a})$-tetraidrocanabinol (8-OH-CBT)
		Éster de ácido canabidiólico e canabitriol (CBDA 9-*O*-CBT éster)
Canabielsoins		Canabielsoin (CBE)
		Ácido canabielsóico A (CBE A)
		Ácido canabielsóico B (CBE B)
		Canabielsoin-C_3 (CBE-C_3)
		Ácido canabielsóico-C_3 B (CBE-C_3 B)

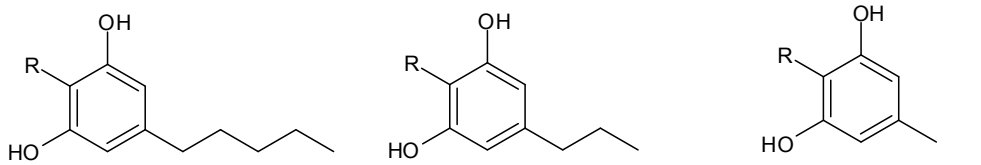
canabinodióis		Canabinodiol (CBND)
		Canabinodivarina (CBND-C_3)
Fitocanabinoides de classe mista		Desidrocanabifurano (DCBF)
		Canabicromanona (CBCN)
		(-)-7R-Canabicumarona
		Canabiripsol (CBR)
		Canabitetrol (CBTT)
		Canabioxepano (CBX)

2.8 BIOSSÍNTESE DOS CANABINOIDES

A descoberta do CBG (E10b) por Gaoni e Mechoulam (1964a) forneceu um dos primeiros indícios de que os canabinoides compartilham de uma origem biossintética comum. A hipótese dos autores a respeito da formação dos demais canabinoides por meio de ciclizações do CBG se mostrou cada vez mais plausível a cada nova descoberta de compostos relacionados nos extratos de *Cannabis.* No entanto, Schultz e Haffner (1960) detectaram que em amostras frescas de *Cannabis,* o CBDA encontra-se em maior quantidade que o CBD, indicando que a biossíntese inicia pelos compostos carboxilados. Deste modo, a rota biossintética tem início na condensação de hexanoil-CoA com três unidades de acetato ativado, gerando a forma diceto tautomérica do ácido olivetólico (Esquema 15) (HANUŠ et al., 2016). Com o aumento da compreensão da enzimologia e das rotas envolvidas na biossíntese dos canabinoides, tornou-se mais claro que as formas não-carboxiladas podem tanto ser geradas pela planta como serem artefatos resultantes da colheita e do armazenamento (YAMAUCHI et al., 1967).



Esquema 15. Rota biossintética dos fitocanabinoides via formação do ácido olivetólico e do ácido canabigerólico.

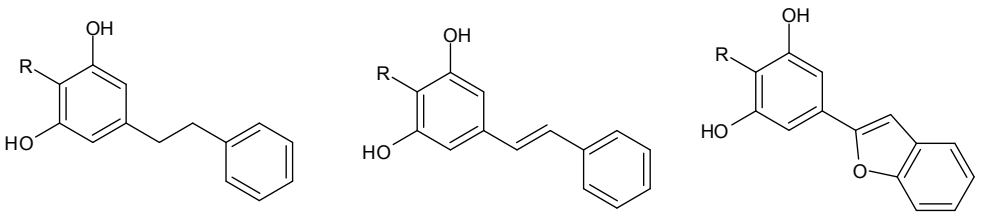


Canabino-olivetoides Canabino-varinoides Canabino-orcinoides

Figura 18. Classificações dos canabinoides quanto à cadeia lateral da porção resorcinil.

Os fitocanabinóides com a cadeia lateral da porção resorcinil contendo cinco carbonos são chamados de canabino-olivetoides. Apesar de raros em *Cannabis*, há variantes com número menor de carbonos naquela cadeia e que s**ão chamados de canabino-varinoides** (três carbonos, referência ao divarinol) e canabino-orcinoides (um carbono, referência ao orcinol) (Figura 18). Estruturas com cadeias n-alquílicas ligadas ao resorcinil contendo dois ou quatro carbonos são ainda mais raras (HANUŠ et al., 2016). Todos estes encurtamentos podem ser tanto por conta de rota biossintética diferente como pela ação de microrganismos sobre o material vegetal (KAJIMA; PIRAUX, 1982; ROBERTSON; LYLE; BILLETS, 1975).

Existe uma classe de compostos semelhantes aos canabinoides que não ocorrem em *Cannabis*: os aralquil fitocanabinóides. A biossíntese deles difere daquela dos fitocanabinóides propriamente ditos por ter uma cadeia aromática fenetil (canabino-bibenzílas), estiril (canabino-estirilbenzenos) ou benzofuranil (canabino-benzofuranos) como cadeia lateral da porção resorcinil (Figura 19) (HANUŠ et al., 2016).



Canabino-bibenzilas Canabino-estirilbenzenos Canabino-benzofuranos

Figura 19. Fórmulas gerais dos aralquil fitocanabinoides.

2.9 RECEPTORES CANABINOIDES E OS ENDOCANABINOIDES

A busca pela compreensão dos mecanismos de ação dos canabinoides nos organismos levou à descoberta dos **receptores canabinoides** e dos **endocanabinoides**. Entre as décadas de 1970 e 1980, discutia-se sobre a existência de receptores específicos para estes compostos. Contava a favor da hipótese da existência destes receptores, a influência exercida pela estrutura dos canabinoides sobre a ação psicotrópica observada, evidenciando a especificidade do receptor. A potência do Δ^9-THC, por exemplo, é compatível com a de outros agonistas que têm receptores específicos. Outro ponto que indica a existência destes receptores é o fato de que canabinoides que possuem centros quirais apresentam atividades com intensidades diferentes para cada estereoisômero, indicando que são agonistas de receptores estereosseletivos (PERTWEE, 2006).

Lawrence e Gill (1975) apresentaram o argumento mais contundente contrário à existência de receptores específicos para os canabinoides. Eles demonstraram que membranas compostas de colesterol e fosfolipídios sofrem alterações estruturais mais intensas com o enantiômero do **Δ^9**-THC que tem ação psicotrópica. Assim, os canabinoides exibiriam diferentes potencias com base apenas nestas alterações estruturais na membrana celular (PERTWEE, 2006).

Na década de 1980, pesquisadores do laboratório Howllet descobriram que os canabinoides psicotrópicos têm a habilidade de inibir a adenilato ciclase por uma ação intermediada pela proteína $G_{i/o}$, fornecendo, assim, uma evidência da existência de receptores canabinoides (HOWLETT, 1984; 1985). Esta descoberta, aliada ao uso de canabinoides sintéticos potentes, também fez avançar o conhecimento sobre a sinalização de receptores acoplados à proteína G (HOWLETT; QUALY; KHACHATRIAN, 1986).

Em parceria com W. Devane, o laboratório Howllet desenvolveu técnicas de detecção de sítios de reconhecimento nos receptores através do uso de ligantes marcados com radioisótopos como o [^{3}H]-CP55940 (Pfizer) cuja afinidade por sítios inespecíficos é menor se comparado com [^{3}H]-**Δ^9**-THC. Por meio desta técnica, foram obtidas evidências da existência de sítios de alta afinidade para ligação com este canabinoide sintético na membrana cerebral de ratos (DEVANE et al., 1988).

Há uma correlação estreita entre a ação canabimimética em ratos provocada por um canabinoide e a sua capacidade tanto de deslocar o [^{3}H]-CP55940 como de induzir a inibição da adenilato ciclase mediada por proteína $G_{i/o}$. Esta é uma evidência forte de que existem receptores específicos para os canabinoides e que estes receptores são acoplados à proteína G (HOWLETT et al., 1988; PERTWEE, 2006).

A confirmação da existência de receptores canabinoides veio com a clonagem do primeiro deles a ser descoberto, o **CB_1**, tanto de ratos (MATSUDA et al., 1990) como de humanos (GÉRARD, 1990 e 1991). Munro e Abu-Shaar, (1993) clonaram o segundo receptor canabinoide, o **CB_2**. Ambos os receptores são acoplados à proteína $G_{i/o}$ negativamente

para adenilato ciclase e positivamente para a proteína quinase ativada por mitógenos.

O CB_1 é acoplado através da proteína $G_{i/o}$ a certos canais de íons pode atuar ainda através das proteínas G_s para, por exemplo, ativar a adenil ciclase. O CB_1 é, predominantemente, encontrado nos nervos centrais e periféricos, e medeiam a liberação de sinais. Esta distribuição do CB_1 contribui para explicar vários efeitos dos agonistas como a hipocinesia, a catalepsia e a analgesia (HOWLETT et al., 2002).

O CB_2 é encontrado principalmente nas células imunes e modulam a liberação de citosinas e a migração de células imunes. As células microgliais são locais onde o CB_2 pode ser encontrado no sistema nervoso central (HOWLETT et al., 2002; PERTWEE, 2005).

Após a descoberta do CB_1 e do CB_2, os ensaios *in vitro* foram impulsionados e tornou-se necessário determinar quais efeitos causados pelos canabinoides t**ê**m ou não relação direta com os receptores. A estratégia mais bem sucedida para realização desta tarefa foi a utilização do conjunto de procedimentos chamado *ensaio tétrade de rato* (mouse tetrad assay), no qual o animal que recebe certa quantidade de um canabinoide é avaliado quanto **à** hipocinesia, hipotermia e catalepsia durante a realização do teste do anel (ring test) e quanto **à** antinocicepção no toque da cauda ou teste da placa quente (PERTWEE, 1972 e PERTWEE, 2006).

Uma consequência lógica da descoberta do CB_1 e do CB_2 foi a busca pelas substâncias endógenas que se encaixam nestes receptores, pois é improvável que o cérebro produza estruturas deste tipo para receber substâncias que são produzidas por alguma planta. Muitos testes foram feitos com substâncias como hormônios e neurotransmissores, mas nenhuma se encaixava nos receptores. Diante disso, iniciaram-se buscas por compostos pertencentes à classes que ainda não eram conhecidas (MECHOULAM e HANUŠ, 2000).

Devane et al. (1992) observaram que uma fração lipossolúvel de cérebro de porco deslocava uma prova radioativa ligada ao receptor canabinoide. Os pesquisadores purificaram a fração e determinaram que se tratava de uma substância individual que a análise por RMN revelou ser a **araquidonoil etanolamida** (F20a). Após a confirmação da estrutura por síntese, os autores sugeriram o nome **anandamida**[9].

Em ensaios com animais, a anandamida mostrou-se comparável ao THC na sua capacidade de causar analgesia, sedação, alterações na coordenação motora e em certos parâmetros bioquímicos (FRIDE e MECHOULAM, 1993).

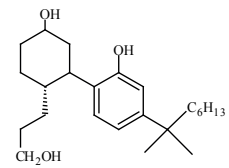
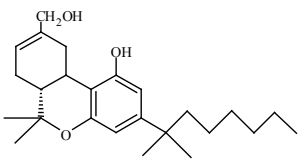
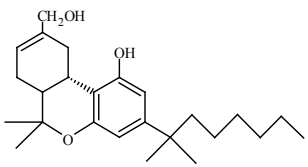
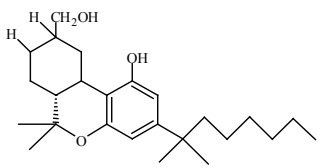
O **2-araquidonoilglicerol** (2-AG) (F20b) foi identificado em gônadas de cães (MECHOULAM et al., 1995) e em cérebro de ratos (SUGIURA et al., 1995) como um ligante tanto do CB_1 como do CB_2. O 2-AG é um éster de baixa estabilidade que ocorre sempre acompanhado por concentrações mais altas de palmitoil glicerol e linolenil glicerol que o estabilizam na ligação com o CB_1, ampliando sua potência como agonista. Esta ação é conhecida como efeito comitiva (entourage effect) (BEN-SHABAT et al., 1998).

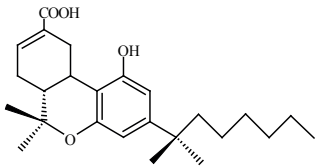
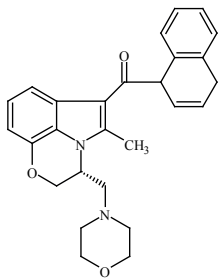
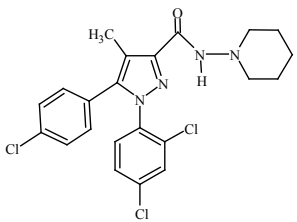
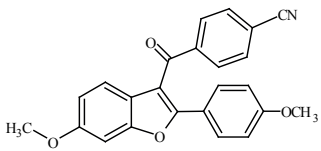
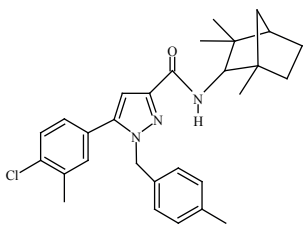
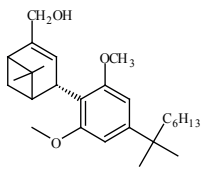
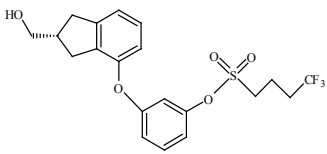
9 O nome Anandamida é uma alusão à palavra em sânscrito para felicidade (ananda) e ao grupo funcional amida da araquidonoiletanolamida (Mechoulam e Hanuš, 2000).

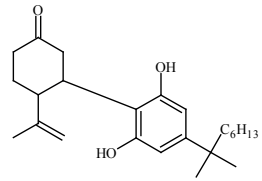
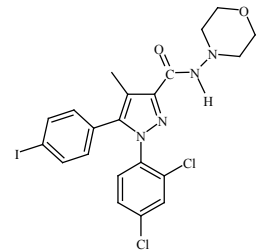
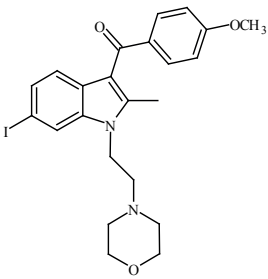
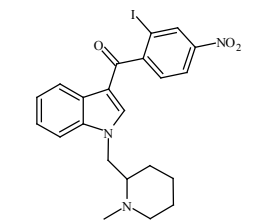
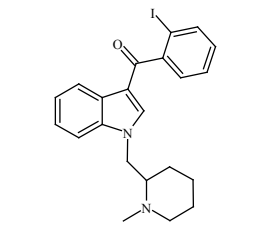
Hanuš et al., (2001) isolaram de cérebro de porcos outro agonista do CB1, o **2-araquidonoil gliceril éter** ou **noladin éter** (F20c). Em testes com ratos, este endocanabinoide causou sedação, hipotermia, imobilidade intestinal e antinocicepção leve. Huang et al., (2002) encontraram em tecidos nervosos o endocanabinoide ***N*-araquidonoil dopamina** (NADA) (F20d) que é agonista preferencial do CB1. O composto ***O*-araquidonoil etanolamina ou virodhamina** (F20e), um isômero da anandamida, foi identificado em tecidos nervosos por Porter et al., (2002) durante o desenvolvimento de métodos para ensaios bioanalíticos da anandamida. Os endocanabinoides **Homo-γ-linolenoil etanolamina** (F20f) e **7,10,13,16-docosatetraenoil etanolamina** (F20g) foram identificados em cérebros de porcos por Hanuš et al., (1993).

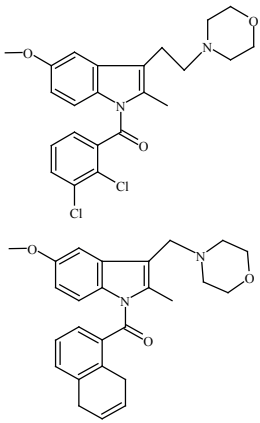
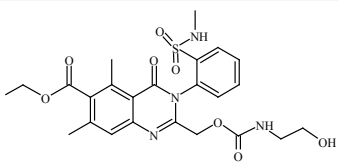
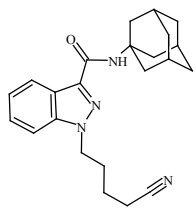
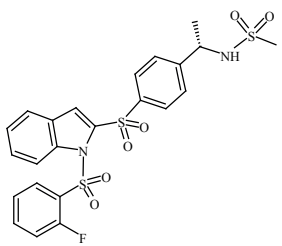
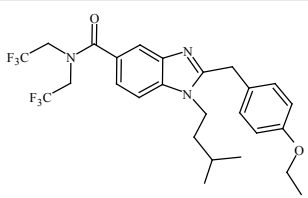
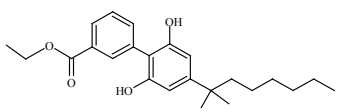
Desde a década de 1970, alguns laboratórios investem em pesquisas visando a produção de agonistas e antagonistas sintéticos com potência ampliada em relação aos canabinoides naturais. Exemplos de compostos deste tipo são CP55940, HU-210 (usados na pesquisa dos receptores canabinoides) e HU-243, (o agonista mais potente do $CB_{1)}$. A tabela 5 contém compostos sintéticos que agem como agonistas ou antagonistas do CB_1 e do CB_2 e algumas de suas características (HANUŠ e MECHOULAM, 2005).

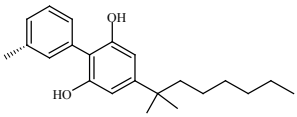
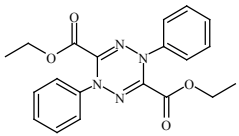
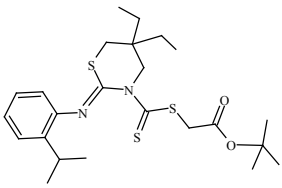
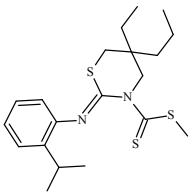
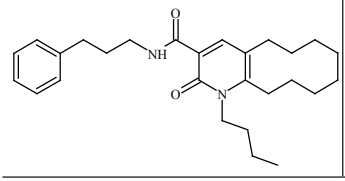
Tabela 5. Agonistas e antagonistas sintéticos do CB_1 e do CB_2 e algumas de suas características, segundo Hanuš e Mechoulam (2005).

Estrutura	Nome	Propriedades
	CP-55940	Potente analgésico; Apresenta efeitos colaterais como canabinoides; Usado no estudo de receptores canabinoides.
	HU-210	Ação psicotrópica potente
	HU-211	Sem atividade psicotrópica; Analgésico, antiemético e potencial agente anti-trauma.
	HU-243	Potente agonista do CB_1; Usado no estudo de receptores canabinoides.

	HU-239 (Ácido ajulêmico)	Ação antitumoral em ratos; Analgésico e anti-inflamatório; Apresenta efeitos colaterais como THC.
	WIN-55212-2	Potente agonista do CB_1; Usado no estudo de receptores canabinoides.
	SR141716A (Rimonabant)	Potente antagonista seletivo do CB_1; Usado no estudo de receptores canabinoides.
	LY320135	Potente antagonista do CB_1; Bloqueia certas atividades da anandamida e do WIN-55212-2.
	SR144528	Potente antagonista seletivo do CB_2; Usado no estudo de receptores canabinoides.
	HU-308	Potente antagonista seletivo do CB_2; Potencial anti-inflamatório.
	BAY 38-7271	Agonista do CB_1 e do CB_2; Neuroprotetor em casos de injurias traumáticas no cérebro de ratos.

	PRS211096	Agonista do CB_2; Potencial para tratamento da esclerose múltipla.
	AM-281	Antagonista do CB_1.
	AM-630	Atenua a capacidade de reduzir a contração muscular por impulso elétrico causada por vários canabinoides em canais deferentes de ratos.
	AM-1241	Agonista de alta afinidade pelo CB_2; Ação contra dor neuropática em ratos.
	AM-2233	Agonista do CB_1 e, provavelmente, de receptores de outros tipos.

	Derivados indólicos	Agonistas do CB_2 com alta seletividade em concentrações nanomolares.
	Um derivado quinazolínico	Agonista do CB_1 e do CB_2; Usado no tratamento de dores, osteoartrite, artrite reumatoide e glaucoma.
	Um derivado indazólico	Agonista do CB_1 e do CB_2; Antinociceptivo e redutor da atividade locomotora em ratos.
	Um derivado aromático nitrado e sulfurado	Agonista do CB_1; Anti-inflamatório e imunomodulador; Potencial para tratamento de linfomas e diabetes mellitus.
	Derivado benzimidazole	Agonista do CB_2; Potencial para tratamento de dores, câncer, rejeição em transplantes, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e doença de Huntington.
	Derivado bifenílico	Agonista do CB_2; Útil no tratamento de dor periférica, dor neuropática e doenças neurodegenerativas.

	Derivado de resorcinol	Agonista do CB_2; Útil no tratamento de dores, inflamações e doenças autoimunes.
	Derivados de diidrotetrazina	Agonista do CB_2; Útil no tratamento de dores, glaucoma, esclerose múltipla, doença de Parkinson e doença de Alzheimer.
A  B 	Compostos de uma série contendo tiazina	Agonistas do CB_2; O composto B apresentou atividade redutora de prurido em ensaios com ratos.
	Composto de uma série contendo amida	Agonistas do CB_2; Útil no tratamento contra inflamações, nefrite, dores, alergias, artrite reumatoide, esclerose múltipla, tumores no cérebro e glaucoma.

Em concentrações elevadas, os endocanabinoides também podem ativar receptores não-canabinoides como os canais catiônicos de potencial receptor transitório subfamília V membro 1 (TRPV1, também chamados de receptores de capsaicina ou receptores vaniloides), os receptores α ativados por proliferador de peroxissoma (PPARα) e receptores acoplados à proteína G, como GPR18, GPR55, GPR92, GPR119 (PACHER; KOGAN; MECHOULAM, 2020).

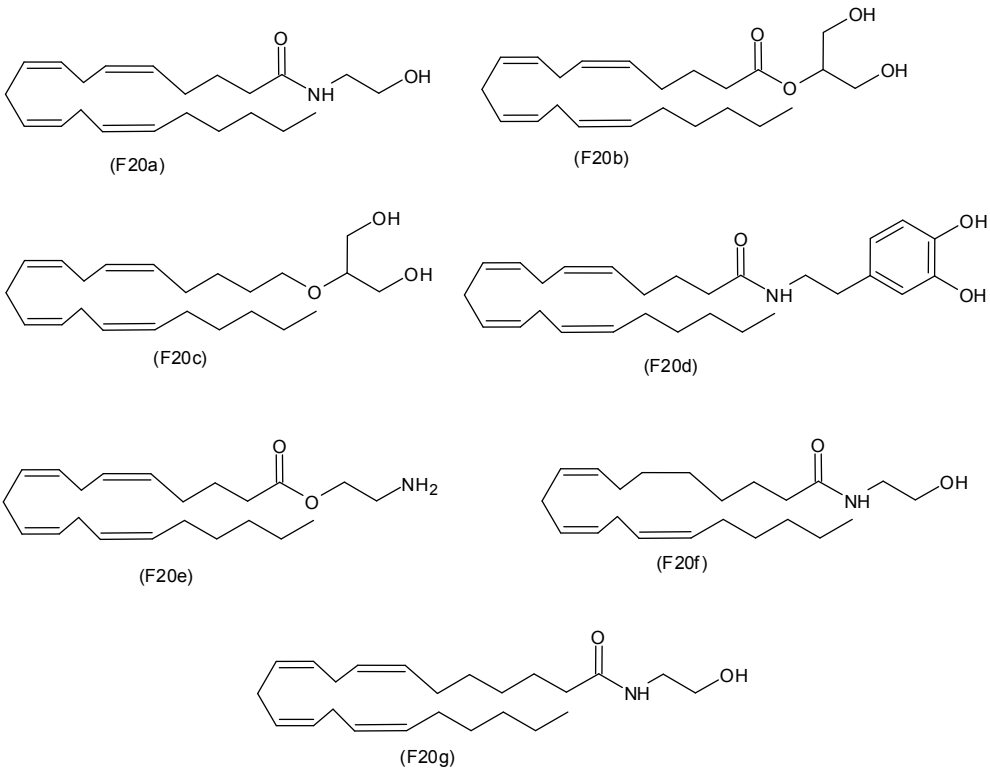


Figura 18. Fórmulas estruturais dos endocanabinoides araquidonoil etanolamida (anandamida) (F20a), 2-araquidonoil glicerol (2-AG) (F20b), 2-araquidonoil gliceril éter (noladin éter) (F20c), *N*-araquidonoil dopamina (NADA) (F20d), *O*-araquidonoil etanolamina (virodhamina) (F20e), Homo-γ-linolenoil etanolamina (F20f) e 7,10,13,16-docosatetraenoil etanolamina (F20g).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES

A elucidação estrutural dos canabinoides impulsionou estudos farmacológicos de compostos individuais pertencentes a esta classe nas décadas de 1960 e 1970. No entanto, o potencial terapêutico dos canabinoides foi colocado em segundo plano em função do interesse pelas propriedades psicoativas da planta atribuídas ao Δ^9-THC (PERTWEE, 2006). Pelo fato de o CBD não apresentar ação psicoativa e não se ligar ao CB_1, seu potencial terapêutico foi subestimado por décadas (PACHER; KOGAN; MECHOULAM, 2020). Estudos pré-clínicos apontam resultados promissores para o desenvolvimento de tratamentos contra diversos males, como os citados abaixo. Em boa parte dos casos, a ação se baseia na capacidade dos canabinoides de combater o stress oxidativo e/ou nitrativo, inflamações e morte celular em vários tecidos animais.

Hampson et al. (1998) estudaram CBD e THC, revelando um potencial terapêutico para o CBD no tratamento de isquemia cerebral. Hayakawa et al. (2008) também identificaram no CBD uma possibilidade de tratamento pós-isquêmico. O CBD se mostrou útil no combate à isquemia/reperfusão que decorre de transplantes ou cirurgias renais (FOUAD; AL-MULHIM; JRESAT, 2012) e hepáticas (MUKHOPADYAY et al., 2011). O estudo de Silvestri et al. (2015) indica que CBD e Δ^9-tetraidrocanabivarina (Δ^9-THCV) podem ser usados no tratamento da esteatose hepática e da obesidade.

Resultados promissores têm sido obtidos com uso do CBD no tratamento de colite (BORRELLI et al., 2009), artrite induzida por colágeno (MALFAIT et al., 2000), sepse (CASSOL-JR et al., 2010) e diabetes (WEISS et al., 2008).

Rajesh et al. (2010) observaram que o CBD tem potencial para tratar complicações da diabetes e outras doenças cardiovasculares. O poder cardioprotetor do CBD mostrou-se acentuado também em casos de cardiomiopatia induzida por rubicina (HAO et al., 2015), miocardite autoimune, transplantes (LEE et al., 2016) e reperfusão isquêmica do miocárdio (DURST et al., 2007).

O uso do CBD como parte do tratamento de casos de GVHD (sigla em inglês para doença enxerto-versus-receptor) em transplantados de medula óssea foi estudado por Yeshurum et al. (2015) com resultados favoráveis.

Kogan et al. (2004) investigaram a ação antitumoral *in vitro* de derivados canabinoides com estruturas quinonoides sintetizados a partir do CBD, do Δ^9-THC e do CBN por método semelhante ao descrito por Mechoulam, Ben-Zvi e Gaoni (1968). Todos os produtos apresentaram atividade antiproliferativa em linhagens de células de cânceres humanos. O estudo de Ligresti et al. (2006) sugere que CBD ou extratos ricos neste composto podem vir a ser usados no tratamento de câncer de mama. Zylla et al. (2021) relatam um estudo com pacientes portadores de câncer nível IV que receberam *Cannabis* medicinal como coadjuvante no controle da dor, alcançando uma redução no uso de opioides para este fim. Esta estratégia se mostrou segura e os pacientes declararam alto nível de satisfação com os resultados.

O potencial do CBD como agente anticonvulsivo tem sido relatado desde a década de 1970 a partir dos trabalhos pioneiros de Carlini et al. (1973) e Izquierdo, Orsingher e Berardi (1973) usando roedores. Quanto a testes em humanos, Cunha et al. (1980) realizaram um dos primeiros estudos administrando CBD a um grupo de voluntários saudáveis e a um grupo de pacientes que sofriam de epilepsia, e observaram que o CBD melhorou a condição de quase todos os pacientes e não causou efeitos colaterais relevantes a nenhum dos participantes. Devinsky et al. (2015) observaram redução na frequência das crises convulsivas após o uso do CBD em casos de epilepsia resistente a tratamentos como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut entre outras. Concentrando atenção nos casos de síndrome de Dravet, os pesquisadores observaram redução na frequência das convulsões acompanhada, no entanto, de efeitos indesejáveis como diarreia, vômito, fadiga, febre, sonolência e alterações da função hepática (DEVINSKY et al., 2017). Resultado semelhante foi alcançado por Scheffer et al. (2021). Thiele et al. (2018) concluíram que CBD é um coadjuvante eficaz e seguro para tratamentos de casos da síndrome de Lennox-Gastaut. Thiele et al. (2021) estudaram a influência do CBD sobre as convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa e concluíram que, apesar da redução na frequência das convulsões, a ocorrência de reações adversas foi muto alta. Entre estas reações, foram observadas até mesmo as convulsões que se buscava combater.

Estudos sobre o uso de CBD para tratamento de epilepsia contribuíram para a aprovação do medicamento Epidiolex® (CBD com alta pureza) pelo US Food and Drug Administration (FDA), sendo o primeiro medicamento à base de *Cannabis* aprovado por aquela agência norte-americana. O produto é indicado apenas para ser administrado a portadores da síndrome de Dravet ou da síndrome de Lennox-Gastaut (PACHER; KOGAN; MECHOULAM, 2020; BILLAKOTA; DEVINSKY; MARSH, 2019). Antes do Epidiolex®, somente o Sativex®/nabiximols havia sido aprovado como droga à base de *Cannabis*. Este produto é comercializado em mais de 30 países na forma de spray oral e contém Δ^9-THC/CBD na proporção de 2,7mg/2,5mg por dose e é usado para controlar dores associadas à esclerose múltipla (PACHER; KOGAN; MECHOULAM, 2020) e para redução da espasticidade resistente a medicamentos observada em casos desta doença (D'HOOGHE et al., 2021). A administração de Δ^9-THC ou CBD isoladamente e de uma mistura Δ^9-THC/CBD em proporção diferente da encontrada no Sativex®, não se mostrou eficaz nem para a dor, nem para a espasticidade de pacientes com esclerose múltipla ou lesão na medula espinhal (HANSEN et al., 2023). O CBD também se mostrou ineficaz como complemento para tratamento de dor lombar aguda (BEBEE et al., 2021). Um estudo relatado por Nutt et al. (2022) envolvendo especialistas em dor, psiquiatras e representantes de pacientes gerou um protocolo para avaliação de tratamentos farmacológicos para dor neuropática crônica quanto à relação benefício-segurança. Segundo este protocolo, os medicamentos à base de *Cannabis* foram os que alcançaram pontuação mais elevada, superando

duloxetina, gabapentinoides, amitriptilina, tramadol, ibuprofeno, metadona, oxicodona, morfina e fentanil. O Cesamet® (nabilone), usado para tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, e o Marinol® (dronabinol), usado para náuseas, anorexia e caquexia, são medicamentos licenciados cujos princípios ativos são análogos sintéticos do THC (WRIGHT e GUY, 2014).

Estudos revelam que o canabigerol (CBG) também apresenta potencial terapêutico. O uso de *Cannabis* medicinal rica neste constituinte apresentou resultados significativos no tratamento de depressão, ansiedade, dor crônica e insônia. Os pacientes declararam ter percebido melhora mais acentuada do que a obtida com outros medicamentos à base de *Cannabis* e terem sofrido bem menos com efeitos adversos (RUSSO et al., 2021). Derivados sintéticos do CBG revelaram potencial para o uso como anti-inflamatório, analgésico e no tratamento de obesidade (KOGAN et al., 2021).

O papel do sistema endocanabinoide na regulação de emoções e de comportamentos sociais tem chamado a atenção para a pesquisa sobre a segurança e eficácia de medicações à base de *Cannabis* no tratamento de sintomas associados ao transtorno do espectro autista (TEA) (BABAYEVA et al., 2022). Diversas pesquisas apontam resultados clínicos promissores, embora seja notável a falta de estudos pré-clínicos na literatura (POLEG et al., 2021). Aran et al. (2018) observaram 60 pacientes com TEA e com problemas graves de comportamento tratados com óleo de *Cannabis* rico em CBD. Apesar da ocorrência de distúrbios do sono, irritabilidade e falta de apetite, 61% dos pacientes apresentaram melhora nos surtos comportamentais. Aran et al. (2021) realizaram um ensaio no qual administraram duas preparações (extrato vegetal e mistura dos canabinoides purificados) contendo Δ^9-THC/CBD na proporção 20:1 e placebo para 150 pacientes com TEA. Apesar do tratamento ter sido bem tolerado, os resultados de eficácia foram considerados pelos autores como confusos e insuficientes. Schleider et al. (2019) avaliaram, por meio de questionário estruturado, 93 pacientes com TEA que passaram seis meses fazendo uso de um óleo de *Cannabis* com 30% de CBD e 1,5% de THC. Os pacientes relataram melhora significativa dos sintomas (30,1%), melhora moderada (53,7%), melhora leve (6,4%) e ausência de modificação no quadro (8,6%). Para os autores, esta medicação pode ser considerada uma opção terapêutica bem tolerada, segura (cerca de um quarto dos pacientes relataram efeitos colaterais) e eficaz para atenuar os sintomas relacionados ao TEA.

Staben et al. (2023) observaram um impacto positivo causado por um óleo de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD sobre o comportamento social e sobre a ansiedade de ratos. Efeito parecido foi observado quando substituíram o óleo por uma mistura de terpenos da *Cannabis* em diferentes composições, todas elas desprovidas de CBD. No entanto, o efeito mais pronunciado alcançado na pesquisa se deu quando foi administrada uma mistura de terpenos da *Cannabis* com adição de CBD. Para os autores do trabalho, a mistura de terpenos de *Cannabis* deveria receber mais atenção ao se projetarem tratamentos com CBD para casos de TEA.

Diversos estudos têm explorado a influência que mutações no gene *SHANK3* (também conhecido como *ProSAP2*) exercem sobre a geração de comportamentos semelhantes aos associados ao autismo (MOESSNER et al., 2007; GAUTHIER et al., 2008; PEÇA et al. ,2011). Poleg et al. (2021) realizaram um estudo usando ratos com mutação no *SHANK3* para avaliar efeitos comportamentais e bioquímicos causados por tratamento a longo prazo com óleo de *Cannabis* enriquecido em CBD. Como resultado, 70% dos animais demonstraram alívio de ansiedade durante a exploração de labirintos e diminuição do comportamento repetitivo de limpeza. Quanto aos aspectos bioquímicos, os pesquisadores concluíram que a ação do óleo se dá via ativação do receptor CB1, causando redução de glutamato no líquido cefalorraquidiano e alterações na expressão de mRNA de vários genes associados à neurotransmissão. Os autores sugerem ainda que um óleo de *Cannabis* enriquecido em THC tem vantagens sobre o óleo enriquecido em CBD, pois reduz o comportamento repetitivo de limpeza, além de melhorar o comportamento social.

El Biali et al. (2020) discorreram sobre dados da literatura que relatam a ação imunomoduladora dos canabinoides e apontam que o uso destes compostos pode ser útil no combate à severidade de infecções por SARS-CoV-2. Esposito et al. (2020) defendem o uso do CBD no combate à COVID-19 lembrando que este canabinoide regula para baixo a expressão dos dois receptores chave do SARS-CoV-2 em ensaios com epitélios humanos e que a atividade imunomoduladora e anti-inflamatória do CBD pode controlar a produção exacerbada de citosinas que prejudicam a função pulmonar. Os autores acrescentam que, pelo fato de ser agonista dos receptores γ ativados por proliferador de peroxissoma (PPARγ), o CBD pode exibir atividade antiviral e regular a ativação dos fibroblastos/miofibroblastos, melhorando a função pulmonar dos pacientes recuperados. No entanto, Brown (2020) lembra que pacientes que usaram CBD para tratamento de síndromes convulsivas tornaram-se mais suscetíveis a infecções virais e a pneumonias do que os pacientes que receberam placebo. Este dado contrasta com a atividade anti-inflamatória do CBD amplamente relatada na literatura. O autor alerta ainda que as autoridades devem coibir o apelo midiático em torno de produtos que supostamente reforçam o sistema imunológico e recomenda que o CBD seja receitado apenas para finalidades como convulsões, câncer e dores crônicas.

Thurgur et al. (2023) revisaram estudos clínicos, pré-clínicos e evidências do mundo real (advindas da rotina dos profissionais que atendem diretamente os pacientes) relativos à eficácia e segurança de medicamentos à base de *Cannabis* para tratar os sintomas da chamada COVID longa. Para os autores, há três fatores que justificam futuras explorações do tema: os resultados de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura, a crescente disponibilidade de medicamentos à base de *Cannabis* no mundo todo e a própria prevalência elevada da COVID longa. Sugerem ainda que seja dada mais atenção a abordagens multidisciplinares durante a administração de medicamentos à base de

Cannabis nos ambientes do mundo real que atendem pacientes acometidos de COVID longa.

Para Caputi (2021) a percepção geral do grande público e dos especialistas a respeito da *Cannabis* e seus derivados em relação tanto ao potencial terapêutico quanto aos riscos associados está sob forte influência cultural e política. O autor aponta como causa da dificuldade da população em construir um posicionamento mais realista a falta de estudos mais profundos do que os observacionais. Estes são abundantes na literatura, pois exigem bem menos tempo e dinheiro que estudos randomizados controlados, de modo que são poucos os governos, instituições ou empresas que dispõem de recursos para financiá-los. Para o autor, a grande indústria farmacêutica da *Cannabis* é um dos poucos atores envolvidos nesse problema que poderia financiar estudos mais conclusivos, porém não o faz e prefere sustentar suas posições baseadas em estudos observacionais contribuindo, desse modo, para diminuir a confiança nos poucos estudos randomizados controlados e para fomentar teorias conspiratórias contra governos e autoridades de saúde. Como resultado, congregam-se leigos e profissionais de saúde em bolhas de opinião que são alimentadas por informações imprecisas veiculadas pela mídia e por influenciadores que exploram a crença de que o sistema, por algum motivo, estaria interessado em impedir o acesso da população a tratamentos eficientes. O autor realça que apenas Epidiolex® e Sativex® são respaldados por estudos em larga escala e que são indicados apenas para síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, complexo da esclerose tuberosa e dor neuropática associada à esclerose múltipla. Por fim, o autor alerta que a pesquisa médica em torno da *Cannabis* incorre em erros semelhantes aos cometidos na execução e divulgação dos estudos que demonstraram a ineficácia da hidroxicloroquina para tratar a COVID-19, gerando, de modo semelhante, desinformação e desconfiança (CAPUTI, 2021).

CONCLUSÕES

A *Cannabis* é uma planta com notáveis propriedades que vem despertando o interesse da humanidade há séculos. Registros produzidos na antiguidade, sobretudo em países do oriente, transmitiram através do tempo o conhecimento a respeito da utilização de preparações à base da planta para fins recreativos, religiosos, alimentares e medicinais, inspirando estudos que buscaram, à luz do método científico, identificar e isolar o princípio ativo da planta.

Até às quatro primeiras décadas do século passado, os esforços para isolar e elucidar a estrutura dos constituintes da *Cannabis* encontraram obstáculos no aparato tecnológico disponível, pois a destilação - método mais utilizado na época - não dá conta de separar os constituintes do óleo vermelho e ainda favorece a formação de artefatos. Por meio de reações de degradação e de derivatização, foram obtidas importantes informações estruturais que levaram ao isolamento e elucidação total da estrutura do canabinol e ao isolamento e elucidação parcial da estrutura do canabidiol. Estes dois compostos, no entanto, não eram a resposta para a busca pela substância responsável pela atividade fisiológica da planta. A descoberta de um princípio ativo natural, o tetraidrocanabinol, confirmou as suspeitas de que a atividade apresentada pelo produto de oxidação do canabidiol se deve à semelhança estrutural entre este composto e a substância responsável pela atividade da *Cannabis*.

Vários estudos foram realizados buscando estabelecer relações entre estrutura e atividade tanto de canabinoides naturais como de derivados sintéticos, sendo obtidas importantes informações. Mais tarde, investigações sobre os mecanismos de ação dos canabinoides nas células levariam à descoberta dos receptores canabinoides e dos endocanabinoides.

O desenvolvimento das técnicas cromatográficas e o uso da ressonância magnética nuclear aceleraram a descoberta e elucidação estrutural de uma vasta gama de canabinoides e impulsionaram a pesquisa da farmacologia dos compostos desta classe, levando ao interesse pela aplicação deles como medicamentos para tratar diversas doenças. A produção de análogos sintéticos para atuar como agonistas ou antagonistas dos receptores canabinoides também teve seu desenvolvimento acelerado e atualmente alguns medicamentos à base de canabinoides naturais ou sintéticos se encontram disponíveis comercialmente para tratar sintomas relacionados a doenças neurológicas, a AIDS e a tratamentos contra cânceres. Apesar de muitos estudos evidenciarem que os canabinoides podem se tornar base para tratamentos em diversos campos da medicina, ainda são pouco numerosas as pesquisas que trazem resultados além da fase pré-clínica, demonstrando que os riscos associados ao uso medicinal dos canabinoides ainda não são completamente conhecidos e o potencial terapêutico dessas substâncias ainda está distante de ser plenamente explorado.

REFERÊNCIAS

ABEL, E. L. **Marihuana**: the first twelve thousand years. New York: Springer US, 1980. 300 p.

ADAMS, R..; HARFENIST, M..; LOEWE, S.. New Analogs of Tetrahydrocannabinol. XIX. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 71, n. 5, p. 1624-1628, maio 1949. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01173a023.

ADAMS, R.; AYCOCK, B. F.; LOEWE, S.. Tetrahydrocannabinol Homologs. XVII. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 662-664, fev. 1948. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01182a067.

ADAMS, R.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabidiol. VII. A Method of Synthesis of a Tetrahydrocannabinol which Possesses Marihuana Activity. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 9, p. 2405-2408, set. 1940c. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01866a041.

ADAMS, R.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabinol. IV. Synthesis of Two Additional Isomers Containing a Resorcinol Residue. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2208-2215, ago. 1940a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a084.

ADAMS, R.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabinol. V. A Second Method of Synthesis of Cannabinol. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 9, p. 2401-2401, set. 1940b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01866a039.

ADAMS, R.; BAKER, B. R.; WEARN, R. B.. Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-*n*-amyl-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2204-2207, ago. 1940. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a083.

ADAMS, R.; CAIN, C. K.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabinol. II. Synthesis of Two New Isomers, 3-Hydroxy-4-*n*-amyl- and 3-Hydroxy-2-*n*-amyl 6,6,9-Trimethyl-6-dibenzopyrans. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2201-2204, ago. 1940. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a082.

ADAMS, R.; CAIN, C. K.; LOEWE, S.. Tetrahydrocannabinol Analogs with Marihuana Activity. XI. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 1977-1978, jul. 1941. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01852a054.

ADAMS, R.; CAIN, C. K.; MCPHEE, W. D.; WEARN, R. B.. Structure of Cannabidiol. XII. Isomerization to Tetrahydrocannabinols. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 63, n. 8, p. 2209-2213, ago. 1941b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01853a052.

ADAMS, R.; CAIN, C. K.; WOLFF, H.. Structure of Cannabidiol. II. Absorption Spectra Compared with those of Various Dihydric Phenols. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 732-734, abr. 1940. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01861a010.

ADAMS, R.; CHEN, K. H.; LOEWE, S.. Tetrahydrocannabinol Homologs with a s-Alkyl Group in the 3-Position. XVI. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 67, n. 9, p. 1534-1537, set. 1945. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01225a040.

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 196-200, jan. 1940a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01858a058.

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol. III. Reduction and Cleavage. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 735-737, abr. 1940b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01861a011.

ADAMS, R.; LOEWE, S.; JELINEK, C.; WOLFF, H.. Tetrahydrocannabinol Homologs with Marihuana Activity. IX. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 1971-1973, jul. 1941a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01852a052.

ADAMS, R.; LOEWE, S.; PEASE, D. C.; CAIN, C. K.; WEARN, R. B.; BAKER, R. B.; WOLFF, H.. Structure of Cannabidiol. VIII. Position of the Double Bonds in Cannabidiol. Marihuana Activity of Tetrahydrocannabinols. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 9, p. 2566-2567, set. 1940f. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01866a510.

ADAMS, R.; LOEWE, S.; SMITH, C. M.; MCPHEE, W. D.. Tetrahydrocannabinol Homologs and Analogs with Marihuana Activity. XIII. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 694-697, mar. 1942a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01255a061.

ADAMS, R.; LOEWE, S.; THEOBALD, C. W.; SMITH, C. M.. Tetrahydrocannabinol Analogs with Marihuana Activity. XV. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 64, n. 11, p. 2653-2655, nov. 1942b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01263a036.

ADAMS, R.; MACKENZIE, S.; LOEWE, S.. Tetrahydrocannabinol Homologs with Doubly Branched Alkyl Groups in the 3-Position. XVIII. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 664-668, fev. 1948. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01182a068.

ADAMS, R.; PEASE, D. C.; CAIN, C. K.; BAKER, B. R.; CLARK, J. H.; WOLFF, H.; WEARN, R. B.. Conversion Of Cannabidiol to a Product With Marihuana Activity. A Type Reaction for Synthesis of Analogous Substances. Conversion Of Cannabidiol to Cannabinol. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2245-2246, ago. 1940d. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a508.

ADAMS, R.; PEASE, D. C.; CAIN, C. K.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 9, p. 2402-2405, set. 1940e. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01866a040.

ADAMS, R.; PEASE, D. C.; CLARK, J. H.. Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2194-2196, ago. 1940. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a080.

ADAMS, R.; PEASE, D. C.; CLARK, J. H.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabinol. I. Preparation of an Isomer, 3-Hydroxy-1-*n*-amyl-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2197-2200, ago. 1940b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a081.

ADAMS, R.; SMITH, C. M.; LOEWE, S.. Optically Active Synthetic Tetrahydrocannabinols; d- and l-1-Hydroxy-3-*n*-amyl-6,9,9-trimethyl-7,8,9,10- tetrahydro-6-dibenzopyrans. XIV. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 64, n. 9, p. 2087-2089, set. 1942. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01261a024.

ADAMS, R.; SMITH, C. M.; LOEWE, S.. Tetrahydrocannabinol Homologs and Analogs with Marihuana Activity. X. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 1973-1976, jul. 1941. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01852a053.

ADAMS, R.; WOLFF, H.; CAIN, C. K.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol. IV. The Position of the Linkage between the Two Rings. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 7, p. 1770-1775, jul. 1940a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01864a035.

ADAMS, R.; WOLFF, H.; CAIN, C. K.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol. V. Position of the Alicyclic Double Bonds. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 2215-2219, ago. 1940c. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a085.

ALFONSO-GOLDFARB, A. M.. **O Que É História da Ciência**. São P.o: Editora Brasiliense, 1994. (Coleção Primeiros Passos).

ARAN, A.; CASSUTO, H.; LUBOTZKY, A.; WATTAD, N.; HAZAN, E.. Brief Report: cannabidiol-rich *cannabis* in children with autism spectrum disorder and severe behavioral problems□a retrospective feasibility study. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 31 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2.

ARAN, A.; HAREL, M.; CASSUTO, H.; POLYANSKY, L.; SCHNAPP, A.; WATTAD, N.; SHMUELI, D.; GOLAN, D.; CASTELLANOS, F. X.. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular Autism**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-11, 3 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2.

ARCHER, R. A.; BOYD, D. B.; DEMARCO, P. V.; TYMINSKI, I. J.; ALLINGER, N. L.. Structural studies of cannabinoids. Theoretical and proton magnetic resonance analysis. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 92, n. 17, p. 5200-5206, ago. 1970. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00720a033.

BABAYEVA, M.; ASSEFA, H.; BASU, P.; LOEWY, Z.. Autism and associated disorders: *cannabis* as a potential therapy. **Frontiers In Bioscience-Elite**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1, 13 jan. 2022. IMR Press. http://dx.doi.org/10.31083/j.fbe1401001.

BAUDELAIRE, C.. **Paraísos Artificiais**: o haxixe, o ópio e o vinho. Porto Alegre: L & Pm Pocket, 2011. 123 p.

BEAM, W.. A Test for Hashish. **Fourth Report Wellcome Tropical Research Lab. Chem. Sect.**, Khartoum, p. B25-26, 1911.

BEBEE, B.; TAYLOR, D. M; BOURKE, E.; POLLACK, K.; FOSTER, L.; CHING, M.; WONG, A.. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain. **Medical Journal Of Australia**, [S.L.], v. 214, n. 8, p. 370-375, 12 abr. 2021. AMPCo. http://dx.doi.org/10.5694/mja2.51014.

BEN-SHABAT, S.; FRIDE, E.; SHESKIN, T.; TAMIRI, T.; RHEE, M-H.; VOGEL, Z.; BISOGNO, T.; PETROCELLIS, L.; MARZO, V.; MECHOULAM, R.. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 353, n. 1, p. 23-31, jul. 1998. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00392-6.

BERCHT, C.A.L.; LOUSBERG, R.J.J.; KÜPPERS, F.J.M.; SALEMINK, C.A.; VREE, T.B.; VAN ROSSUM, J.M.. *Cannabis*. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 81, n. 1, p. 163-166, jun. 1973. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673(01)82332-3.

BERGEL, F.. Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch. I. **Justus Liebig'S Annalen Der Chemie**, [S.L.], v. 482, n. 1, p. 55-74, 1930. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19304820106.

BERGEL, F.; MORRISON, A. L.; RINDERKNECHT, H.; TODD, A. R.; MACD., A. D.; WOOLFE, G.. 79. *Cannabis indica*. Part XII. Some analogues and a water-soluble derivative of tetrahydrocannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 286-287, 1943. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9430000286.

BERGEL, F.; VÖGELE, K.. Synthese des Cannabino-lactons und isomerer Verbindungen. (Zur Konstitution des Cannabinols. II). **Justus Liebig'S Annalen Der Chemie**, [S.L.], v. 493, n. 1, p. 250-258, 1932. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19324930116.

BILLAKOTA, S.; DEVINSKY, O.; MARSH, E.. Cannabinoid therapy in epilepsy. **Current Opinion In Neurology**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 220-226, abr. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000660.

BLATT, A. H. A Critical Survey of the Literature Dealing with the Chemical Constituents of *Cannabis Sativa*. **Journal of the Washington Academy of Sciences**, v. 28, n. 11, p. 465–477, 1938. Acesso em 13 de julho de 2020. Disponível em www.jstor.org/stable/24530214.

BOHLIG, J. F.. *Cannabis sativa* und *Urtica dioica* Chemisch Analysirt. **Jahrbuch Für Praktische Pharmazie Und Verwandte Fächer**, Kaiserslautern, v. 1, n. 1, p. 1-58, jan. 1840.

BOLAS, T.; FRANCIS, E. E. H.. On the products of the action of nitric acid on the resinous extract of Indian hemp. **Journal of the Chemical Society**, [S.L.], v. 22, p. 417-419, 1869. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/js8692200417.

BOLAS, T.; FRANCIS, E. E. H.. Preliminary Note on Oxy-Cannabin. **Chemical News**, London, v. 24, p. 77-77, ago. 1871.

BOMBELON, E.. Cannabinon. **Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland**, Dresden, p. 27, 1885.

BOMBELON, E.. Cannabinonum. **Pharmazeutische Zeitung**, Berlin, p. 732, 1884.

BORRELLI, F.; AVIELLO, G.; ROMANO, B.; ORLANDO, P.; CAPASSO, R.; MAIELLO, F.; GUADAGNO, F.; PETROSINO, S.; CAPASSO, F.; MARZO, V.. Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. **Journal Of Molecular Medicine**, [S.L.], v. 87, n. 11, p. 1111-1121, 20 ago. 2009. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00109-009-0512-x.

BROWN, J. D.. Cannabidiol as prophylaxis for SARS-CoV-2 and COVID-19? Unfounded claims versus potential risks of medications during the pandemic. **Research In Social And Administrative Pharmacy**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 2053-2053, jan. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.03.020.

BUDZIKIEWICZ, H.; ALPIN, R.T.; LIGHTNER, D.A.; DJERASSI, C.; MECHOULAM, R.; GAONI, Y.. Massenspektroskopie und IHRE anwendung auf strukturelle und stereochemische probleme—LXVIII. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 1881-1888, jan. 1965. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)98657-0.

CAHN, R. S.. 174. *Cannabis indica* resin. Part III. The constitution of cannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 1342-1353, 1932. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9320001342.

CAHN, R. S.. 326. *Cannabis indica* resin. Part IV. The synthesis of some 2: 2-dimethyldibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 1400-1405, 1933. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9330001400.

CAHN, R. S.. *Cannabis Indica* resin. Part I. The constitution of nitrocannabinolactone (oxycannabin). **Journal of the Chemical Society**, [S.L.], p. 986-992, 1930. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9300000986.

CAHN, R. S.. *Cannabis Indica* resin. Part II. **Journal of the Chemical Society**, [S.L.], p. 630-638, 1931. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9310000630.

CAPUTI, T. L.. What *cannabis* can learn from Covid: hydroxychloroquine research suggests the next step for medical *cannabis* research. **International Journal Of Drug Policy**, [S.L.], v. 93, p. 103133, jul. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103133.

CARLINI, E. A.; LEITE, J. R.; TANNHAUSER, M.; BERARDI, A. C.. Cannabidiol and *Cannabis sativa* extract protect mice and rats against convulsive agents. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 664-665, ago. 1973. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb10660.x.

CASSOL-JR, O. J.; COMIM, C. M.; SILVA, B. R.; HERMANI, F. V.; CONSTANTINO, L. S.; FELISBERTO, F.; PETRONILHO, F.; HALLAK, J. E. C.; MARTINIS, B. S.; ZUARDI, A. W.. Treatment with cannabidiol reverses oxidative stress parameters, cognitive impairment and mortality in rats submitted to sepsis by cecal ligation and puncture. **Brain Research**, [S.L.], v. 1348, p. 128-138, ago. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.023.

CHAN, W. R.; MAGNUS, K. E.; WATSON, H. A.. The structure of cannabitriol. **Experientia**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 283-284, mar. 1976. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/bf01940792.

CLAUSSEN, U.; SPULAK, F.; KORTE, F.. Zur chemischen klassifizierung von pflanzen—XXXI, haschisch—X. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1477-1479, jan. 1966. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)99445-1.

CLAUSSEN, U.; SPULAK, F.; KORTE, F.. Haschisch—XIV. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 1021-1023, 1968. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(68)88051-2.

CROMBIE, L.; PONSFORD, R.. Synthesis of cannabinoids by pyridine-catalysed citral–olivetol condensation: synthesis and structure of cannabicyclol, cannabichromen, (hashish extractives), citrylidene-*cannabis*, and related compounds. **Journal of the Chemical Society C**, [S.L.], p. 796-804, 1971. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/j39710000796.

CROMBIE, L.; PONSFORD, R.. Synthesis of hashish cannabinoids by terpenic cyclisation. **Chemical Communications (London)**, [S.L.], n. 15, p. 894-895, 1968. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/c19680000894.

CROMBIE, L.; PONSFORD, R.; SHANI, A.; YAGNITINSKY, B.; MECHOULAM, R.. Hashish components. Photochemical production of cannabicyclol from cannabichromene. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 9, n. 55, p. 5771-5772, 1968. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(00)76346-5.

CUNHA, J. M.; CARLINI, E.A.; PEREIRA, A. E.; RAMOS, Oswaldo L.; PIMENTEL, C.; GAGLIARDI, R.; SANVITO, W.L.; LANDER, N.; MECHOULAM, R.. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. **Pharmacology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 175-185, 1980. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000137430.

DECOURTIVE, E.. Note sur le Haschisch. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de L'Académie des Sciences**, Paris, p. 509-510, 8 maio 1848.

DEVANE, W. A.; DYSARZ 3RD, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; HOWLETT, A. C.. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Moleccular Pharmacology**. 1988 Nov;34(5):605-13. PMID: 2848184.

DEVANE, W.; HANUŠ, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R.; STEVENSON, L.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECHOULAM, R.. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, [S.L.], v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 18 dez. 1992. American Association for the Advancement of Science (AAAS). http://dx.doi.org/10.1126/science.1470919.

DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; LAUX, L.; MARSH, E.; MILLER, I.; NABBOUT, R.; SCHEFFER, I. E.; THIELE, E. A.; WRIGHT, S.. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 25 maio 2017. Massachusetts Medical Society. http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611618.

DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; THIELE, E.; LAUX, L.; SULLIVAN, J.; MILLER, I.; FLAMINI, R.; WILFONG, A.; FILLOUX, F.. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 270-278, mar. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8.

D'HOOGHE, Marie; WILLEKENS, Barbara; DELVAUX, Valerie; D'HAESELEER, Miguel; GUILLAUME, Daniel; LAUREYS, Guy; NAGELS, Guy; VANDERDONCKT, Patrick; VAN PESCH, Vincent; POPESCU, Veronica. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the belgian experience. **Bmc Neurology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-9, 22 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s12883-021-02246-0.

DUNSTAN, W. R.; HENRY, T. A.. Proceedings of the Chemical Society, Vol. 14, No. 189. **Proceedings Of The Chemical Society (London)**, [S.L.], v. 14, n. 189, p. 44-45, 1898. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/pl8981400033.

DURST, R.; DANENBERG, H.; GALLILY, R.; MECHOULAM, R.; MEIR, K.; GRAD, Etty; BEERI, R.; PUGATSCH, T.; TARSISH, E.; LOTAN, C.. Cannabidiol, a nonpsychoactive *Cannabis* constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, [S.L.], v. 293, n. 6, p. 3602-3607, dez. 2007. American Physiological Society. http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007.

EL BIALI, M.; BROERS, B.; BESSON, M.; DEMEULES, J.. Cannabinoids and COVID-19. **Medical *Cannabis* And Cannabinoids**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 111-115, 19 ago. 2020. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000510799.

ELSOHLY, M.; GUL, W.. Constituents of *Cannabis* sativa. In: PERTWEE, R. G. **Handbook of Cannabis**. Oxford: Oxford, 2014. p. 3-22.

ESPOSITO, G.; PESCE, M.; SEGUELLA, L.; SANSEVERINO, W.; LU, J.; CORPETTI, C.; SARNELLI, G.. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 177, n. 21, p. 4967-4970, 16 jul. 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/bph.15157.

FARAG, S.; KAYSER, O.. The *Cannabis* Plant: botanical aspects. **Handbook Of *Cannabis* And Related Pathologies**, [S.L.], p. 3-12, 2017. Elsevier. http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00001-6.

FOUAD, A. A.; AL-MULHIM, A. S.; JRESAT, I.. Cannabidiol treatment ameliorates ischemia/reperfusion renal injury in rats. **Life Sciences**, [S.L.], v. 91, n. 7-8, p. 284-292, set. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.07.030.

FOY, F. Note sur le Hachych. **Répertoire de Pharmacie**, Paris, v. 4, p. 350-353, 1848.

FRÄNKEL, S.. Chemie und Pharmakologie des Haschisch. **Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie**, [S.L.], v. 49, n. 4-5, p. 266-284, jul. 1903. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/bf01825050.

FRIDE, E.; MECHOULAM, R.. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 231, n. 2, p. 313-314, fev. 1993. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(93)90468-w.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. The Structure and Synthesis of Cannabigerol, a New Hashish Constituent. **Proceedings Of The Chemical Society**, [S.L.], n. , p. 82-83, 1964a. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/ps9640000073.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R.. Cannabichromene, a new active principle in hashish. **Chemical Communications (London)**, [S.L.], n. 1, p. 20-21, 1966b. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/c19660000020.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R.. Concerning the Isomerization of Δ^{1}-to $\Delta^{1(6)}$-Tetrahydrocannabinol. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 88, n. 23, p. 5673-5675, dez. 1966c. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00975a071.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R.. Hashish—VII. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1481-1488, jan. 1966a. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)99446-3.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R.. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 86, n. 8, p. 1646-1647, abr. 1964b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01062a046.

GASTINEL, J-B.. Note Relative aux Préparations de Haschischine. **Répertoire de Pharmacie**, [*s. l*], v. 13, p. 78-79, 1856.

GAUTHIER, J.; SPIEGELMAN, D.; PITON, A.; LAFRENIÈRE, R. G.; LAURENT, S.; ST-ONGE, J.; LAPOINTE, L.; HAMDAN, F. F.; COSSETTE, P.; MOTTRON, L.. Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients. **American Journal Of Medical Genetics Part B**: Neuropsychiatric Genetics, [S.L.], v. 150, n. 3, p. 421-424, 9 jul. 2008. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30822.

GAYER, H.. Pharmakologische Wertbestimmung von orientalischem Haschisch und Herba *cannabis indicae*. **Naunyn-Schmiedebergs Archiv Für Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie**, [S.L.], v. 129, n. 5-6, p. 312-318, set. 1928. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/bf01863673.

GÉRARD, C. M.; MOLLEREAU, C.; VASSART, G.; PARMENTIER, M.. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 279, n. 1, p. 129-134, 1 out. 1991. Portland Press Ltd.. http://dx.doi.org/10.1042/bj2790129.

GÉRARD, C.; MOLLEREAU, C.; VASSART, G.; PARMENTIER, M.. Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. **Nucleic Acids Research**, [S.L.], v. 18, n. 23, p. 7142-7142, 1990. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/nar/18.23.7142.

GHOSH, R.; PASCALL, D. C. S.; TODD, A. R.. *Cannabis indica*. Part III. The synthesis of dibenzopyran derivatives, including an isomer of cannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 1118-1121, 1940. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9400001118.

GHOSH, R.; TODD, A. R.; WILKINSON, S.. *Cannabis indica*. Part IV. The synthesis of some tetrahydrodibenzopyran derivatives. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 1121-1125, 1940a. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9400001121.

GHOSH, R.; TODD, A. R.; WILKINSON, S.. *Cannabis indica*. Part V. The synthesis of cannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 1393-1396, 1940b. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9400001393.

GHOSH, R.; TODD, A. R.; WRIGHT, D. C.. *Cannabis indica*. Part VI. The condensation of pulegone with alkyl resorcinols. A new synthesis of cannabinol and of a product with hashish activity. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 137-140, 1941. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9410000137.

HAAGEN-SMIT, A. J.; WAWRA, C. Z.; KOEPFLI, J. B.; ALLES, G. A.; FEIGEN, G. A.; PRATER, A. N.. A Physiologically Active Principle from *Cannabis sativa* (Marihuana). **Science**, [S.L.], v. 91, n. 2373, p. 602-603, 21 jun. 1940. American Association for the Advancement of Science (AAAS). http://dx.doi.org/10.1126/science.91.2373.602.

HAMPSON, A. J.; GRIMALDI, M.; AXELROD, J.; WINK, D.. Cannabidiol and (-) 9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 95, n. 14, p. 8268-8273, 7 jul. 1998. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.14.8268.

HANSEN, J. S.; GUSTAVSEN, S.; ROSHANISEFAT, H.; KANT, M.; BIERING-SØRENSEN, F.; ANDERSEN, C.; OLSSON, A.; CHOW, H. H.; ASGARI, N.; HANSEN, J. R.. *Cannabis*-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity—A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1079, 28 jul. 2023. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ph16081079.

HANUŠ, L. O.; MEYER, S. M.; MUÑOZ, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; APPENDINO, G.. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural Product Reports**, [S.L.], v. 33, n. 12, p. 1357-1392, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/c6np00074f.

HANUŠ, L.; ABU-LAFI, S.; FRIDE, E.; BREUER, A.; VOGEL, Z.; SHALEV, D. E.; KUSTANOVICH, I.; MECHOULAM, R.. 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 98, n. 7, p. 3662-3665, 20 mar. 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.061029898.

HANUŠ, L.; GOPHER, A.; ALMOG, S.; MECHOULAM, R.. Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 36, n. 20, p. 3032-3034, out. 1993. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/jm00072a026.

HANUŠ, L.; MECHOULAM, R.. Cannabinoid chemistry: an overview. In: MECHOULAM, R.. **Cannabinoids as Therapeutics**. Basiléia: Birkhäuser Verlag, 2005. p. 23-46.

HAO, E.; MUKHOPADHYAY, P.; CAO, Z.; ERDÉLYI, K.; HOLOVAC, E.; LIAUDET, L.; LEE, W-S.; HASKÓ, G.; MECHOULAM, R.; PACHER, P.. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. **Molecular Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 38-45, jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2014.00261.

HAY, M.. A New Alkaloid in *Cannabis indica*. **Journal of Pharmacie**, Philadelphia, v. 55, p. 359-361, 1883.

HAYAKAWA, K.; MISHIMA, K.; IRIE, K.; HAZEKAWA, M.; MISHIMA, S.; FUJIOKA, M.; ORITO, K.; EGASHIRA, N.; KATSURABAYASHI, S.; TAKASAKI, K.. Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 55, n. 8, p. 1280-1286, dez. 2008. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.040.

HIVELY, R. L.; MOSHER, W. A.; HOFFMANN, F. W.. Isolation of *trans*-Δ^6-Tetrahydrocannabinol from Marijuana. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 88, n. 8, p. 1832-1833, abr. 1966. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00960a056.

HOWLETT, A. C.. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Biochemistry of the response in neuroblastoma cell membranes. **Molecular Pharmacology**, [*s. l*], v. 27, n. 4, p. 429-436, abr. 1985.

HOWLETT, A. C.. Cannabinoid Receptor Signaling. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, [S.L.], p. 53-79, 2005. Springer-Verlag. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-26573-2_2.

HOWLETT, A. C.. Inhibition of Neuroblastoma Adenylate Cyclase by Cannabinoid and Nantradol Compounds. **Life Sciences**, [*s. l*], v. 35, n. 17, p. 1803-1810, 1984.

HOWLETT, A. C.. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. **Pharmacological Reviews**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 161-202, 1 jun. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). http://dx.doi.org/10.1124/pr.54.2.161.

HOWLETT, A. C.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; MILNE, G. M.. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. **Molecular Pharmacology**, [*s. l*], v. 33, n. 3, p. 297-302, mar. 1988.

HOWLETT, A. C.; QUALY, J. M.; KHACHATRIAN, L. L.. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. **Molecular Pharmacology**, [*s. l*], v. 29, n. 3, p. 307-313, mar. 1986.

HUANG, S. M.; BISOGNO, T.; TREVISANI, M.; AL-HAYANI, A.; PETROCELLIS, L. de; FEZZA, F.; TOGNETTO, M.; PETROS, T. J.; KREY, J. F.; CHU, C. J.. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 99, n. 12, p. 8400-8405, 11 jun. 2002. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.122196999.

HUSAIN, A.; SOFI, G. D.; TADJUDDIN, T.; DANG, R.; KUMAR, N.. Unani System of Medicine - Introduction and Challenges. **Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences**. 2010; 18(1): 27-30

IZQUIERDO, I.; ORSINGHER, O. A.; BERARDI, A. C.. Effect of cannabidiol and of other *Cannabis sativa* compounds on hippocampal seizure discharges. **Psychopharmacologia**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 95-102, 1973. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/bf00413961.

JACOB, A.; TODD, A. R.. Cannabidiol and Cannabol, Constituents of *Cannabis indica* Resin. **Nature**, [S.L.], v. 145, n. 3670, p. 350-350, mar. 1940a. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/145350a0.

JACOB, A.; TODD, A. R.. *Cannabis indica*. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 649-653, 1940b. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9400000649.

JULIEN, S.. Substance Anesthétique Employée en Chine dans le Commencement du III Siecle de Notre Ère pour Paralyser Momentanément la Sensibilité. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de L'Académie des Sciences**, Paris, p. 195-198, fev. 1849.

KABELÍK, J.. Hanf (*Cannabis sativa*) - Antibiotisches Heilmittel 1. Mitteilung: Hanf in der Alt- und Volksmedizin. **Die Pharmazie**, [*s. l*], v. 12, p. 439-443, 1957.

KAJIMA, M.; PIRAUX, M.. The biogenesis of cannabinoids in *Cannabis sativa*. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 67-69, jan. 1982. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422(82)80016-2.

KANE, V. V.; RAZDAN, R. K.. Constituents of hashish. A novel reaction of olivetol with citral in the presence of pyridine. Total synthesis of dl-cannabicyclol and dl-cannabichromene. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 90, n. 23, p. 6551-6553, nov. 1968. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01025a075.

KOGAN, N. M.; RABINOWITZ, R.; LEVI, P.; GIBSON, D.; SANDOR, P.; SCHLESINGER, M.; MECHOULAM, R.. Synthesis and Antitumor Activity of Quinonoid Derivatives of Cannabinoids. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 47, n. 15, p. 3800-3806, jul. 2004. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/jm040042o.

KOGAN, N. M.; LAVI, Y.; TOPPING, L. M.; WILLIAMS, R. O.; MCCANN, F. E.; YEKHTIN, Z.; FELDMANN, M.; GALLILY, R.; MECHOULAM, R.. Novel CBG Derivatives Can Reduce Inflammation, Pain and Obesity. **Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 18, p. 5601, 15 set. 2021. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules26185601.

KORTE, F.; SIEPER, H.. Zur chemischen klassifizierung von pflanzen. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 13, p. 90-98, jan. 1964. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9673(01)95077-0.

KREJČÍ, Z.. Hanf (*Cannabis sativa*) - Antibiotisches Heilmittel 2 Mitteilung: Methodik und Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen und vorläufige Klinische Erfahrungen. **Die Pharmazie**, [*s. l*], v. 13, p. 155-166, 1958.

KREJČÍ, Z.; HORÁK, M.; ŠANTAVÝ, F.. Hanf (*Cannabis sativa*) - Antibiotisches Heilmittel 3. Mitteilung: Isolierung und Konstitution zweier aus *Cannabis sativa* gewonnener Säuren. **Die Pharmazie**, [*s. l*], v. 14, p. 349-355, 1959.

KÜPPERS, F. J. M.; LOUSBERG, R. J. J. C.; BERCHT, C. A. L.; SALEMINK, C. A.; TERLOUW, J.K.; HEERMA, W.; LAVEN, A.. *Cannabis*—VIII. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 29, n. 18, p. 2797-2802, jan. 1973. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)93404-0.

LAMARCK, J-B. P. A. M.; POIRET, J-L-M.. **Encyclopédie Méthodique**. Paris: Panckoucke, 1783.

LAPIN, L.. **Ein Beitrag zur Kenntniss der *Cannabis indica***. 1894. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Jerjew, Jerjew, 1894.

LAWRENCE, D. K.; GILL, E. W.. The Effects of Δ^1-Tetrahydrocannabinol and Other Cannabinoids on Spin-Labeled Liposomes and Their Relationship to Mechanisms of General Anesthesia. **Molecular Pharmacology**, [*s. l*], v. 11, n. 5, p. 595-602, set. 1975.

LEAF, G.; TODD, A. R.; WILKINSON, S.. *Cannabis indica*. Part IX. The isolation of 3′: 4□. **Journal of the Chemical Society**, [S.L.], p. 185-188, 1942. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9420000185.

LEE, W-S.; ERDELYI, K.; MATYAS, C.; MUKHOPADHYAY, P.; VARGA, Z. V; LIAUDET, L.; HASKÓ, G.; ČIHÁKOVÁ, D.; MECHOULAM, R.; PACHER, P.. Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. **Molecular Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 136-146, jan. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2016.00007.

Li, H-L.. An Archaeological and Historical Account of *Cannabis* in China. **Economic Botany,** v. 28, no. 4, p. 437-448, 1974. Springer. Acesso em 18 de Novembro de 2020. Disponível em http://www.jstor.org/stable/4253540.

Li, H-L.. Hallucinogenic Plants in Chinese Herbals. **Botanical Museum Leaflets**, v. 25, n. 6, p. 161-181, set. 1977. Harvard University Herbaria. Disponível em http://www.jstor.org/stable/41762784, Acesso em 20 de Novembro, 2020

LIGRESTI, A; MORIELLO, A. S.; STAROWICZ, K.; MATIAS, I.; PISANTI, S.; PETROCELLIS, L.; LAEZZA, C.; PORTELLA, G.; BIFULCO, M.; MARZO, V.. Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [S.L.], v. 318, n. 3, p. 1375-1387, 25 maio 2006. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). http://dx.doi.org/10.1124/jpet.106.105247.

LINNAEUS, C.. **Species Plantarum Exhibents Plantas Rite Cognitas ad Genera Relatas**. Estocolmo: Laurentius Salvius, 1753.

LOUSBERG, R. J. J. C.; BERCHT, C. A. L.; VAN OOYEN, R.; SPRONCK, H. J. W.. Cannabinodiol: conclusive identification and synthesis of a new cannabinoid from *cannabis sativa*. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 595-597, jan. 1977. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0031-9422(77)80023-x.

MADINAVEITIA, A.; RUSSELL, P. B.; TODD, A. R.. *Cannabis indica*. Part XI. An examination of the alkali-soluble portion of American hemp resin. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 628-630, 1942. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9420000628.

MALFAIT, A. M.; GALLILY, R.; SUMARIWALLA, P. F.; MALIK, A. S.; ANDREAKOS, E.; MECHOULAM, R.; FELDMANN, M.. The nonpsychoactive *cannabis* constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 97, n. 17, p. 9561-9566, 1 ago. 2000. Proceedings of the National Academy of Sciences. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.160105897.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C.; BONNER, T. I.. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, [S.L.], v. 346, n. 6284, p. 561-564, ago. 1990. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/346561a0.

MCPHAIL, A. T.; ELSOHLY, H. N.; TURNER, C. E.; ELSOHLY, M. A.. Stereochemical assignments for the two enantiomeric pairs of 9,10-dihydroxy-$\Delta^{6a(10a)}$-tetrahydrocannabinols. X-Ray crystal structure analysis of (±)-*trans*-cannabitriol. **Journal Of Natural Products**, [*s. l*], v. 47, n. 1, p. 138-142, 1984.

MECHOULAM, R.. *Cannabis* and epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [S.L.], v. 70, p. 278-279, maio 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.014.

MECHOULAM, R..; BRAUN, P.; GAONI, Y... Stereospecific synthesis of (-)-Δ^{1}- and (-)-$\Delta^{1(6)}$-tetrahydrocannabinols. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 89, n. 17, p. 4552-4554, ago. 1967. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00993a072.

MECHOULAM, R.; BEN-SHABAT, S.; HANUŠ, L.; LIGUMSKY, M.; KAMINSKI, Norbert E.; SCHATZ, A. R.; GOPHER, A.; ALMOG, S; MARTIN, B. R.; COMPTON, D. R.. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 83-90, jun. 1995. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-d.

MECHOULAM, R.; BEN-ZVI, Z.; GAONI, Y.. Hashish—XIII: on the Nature of the Beam Test. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 24, n. 16, p. 5615-5624, jan. 1968b. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(68)88159-1.

MECHOULAM, R.; GAONI, Y.. A Total Synthesis of dl-Δ^{1}-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 87, n. 14, p. 3273-3275, jul. 1965b. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01092a065.

MECHOULAM, R.; GAONI, Y.. Hashish—IV. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 1223-1229, jan. 1965a. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(65)80064-3.

MECHOULAM, R.; GAONI, Y.. Recent Advances in the Chemistry of Hashish. **Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress In The Chemistry Of Organic Natural Products / Progrès Dans La Chimie Des Substances Organiques Naturelles**, [S.L.], p. 175-213, 1967b. Springer Vienna. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-8164-5_6.

MECHOULAM, R.; GAONI, Y.. The absolute configuration of Δ^{1}-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 8, n. 12, p. 1109-1111, jan. 1967a. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(00)90646-4.

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L.. A historical overview of chemical research on cannabinoids. **Chemistry And Physics Of Lipids**, [S.L.], v. 108, n. 1-2, p. 1-13, nov. 2000. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y.. Hashish—I. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 2073-2078, jan. 1963. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-x.

MECHOULAM, R.; YAGNITINSKY, B.; GAONI, Y.. Hashish. XII. Stereoelectronic factor in the chloranil dehydrogenation of cannabinoids. Total synthesis of dl-cannabichromene. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 90, n. 9, p. 2418-2420, abr. 1968a. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01011a037.

MERCK'S 1896 INDEX – New York – Merck & CO – 1896 - 64

MIKURIYA, T. H. Marijuana in medicine: past, present and future. Calif Med. 1969;110(1):34-40.

MOESSNER, R.; MARSHALL, C. R.; SUTCLIFFE, J. S.; SKAUG, J.; PINTO, D.; VINCENT, J.; ZWAIGENBAUM, L.; FERNANDEZ, B.; ROBERTS, W.; SZATMARI, P.. Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 81, n. 6, p. 1289-1297, dez. 2007. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1086/522590.

MOREAU, J-J.. **Du hachisch et de l'aliénation mentale: études psychologiques**. Paris: Fortin, Masson et Cie, 1845. 445 p.

MUKHOPADHYAY, B. K.; SUBRAMANIAN, K. S.; DUNNICLIFF, H. B.. A Colorimetric method for estimating the narcotic power of hemp drugs. **The Analyst**, [S.L.], v. 68, n. 804, p. 70-74, 1943. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/an9436800070.

MUKHOPADHYAY, P.; RAJESH, M.; HORVÁTH, B.; BÁTKAI, S.; PARK, O.; TANCHIAN, G.; GAO, R. Y.; PATEL, V.; WINK, D. A.; LIAUDET, L.. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 50, n. 10, p. 1368-1381, maio 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.021.

MUNRO, S.; T., K. L.; ABU-SHAAR, M.. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, [S.L.], v. 365, n. 6441, p. 61-65, set. 1993. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/365061a0.

NAHAS, G. G.. Hashish in Islam 9th to 18th century. **Bulletin Of The New York Academy Of Medicine**, New York, v. 58, n. 9, p. 814-831, 1982.NUTT, D. J.; PHILLIPS, L. D.; BARNES, M. P.; BRANDER, B.; CURRAN, H. V.; FAYAZ, A.; FINN, D. P.; HORSTED, T.; MOLTKE, J.; SAKAL, C.. A Multicriteria Decision Analysis Comparing Pharmacotherapy for Chronic Neuropathic Pain, Including Cannabinoids and *Cannabis*-Based Medical Products. ***Cannabis* And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 482-500, 1 ago. 2022. Mary Ann Liebert Inc. http://dx.doi.org/10.1089/can.2020.0129.

OBATA, Y.; ISHIKAWA, Y.. Studies on the Constituents of Hemp Plant (*Cannabis sativa* L.). **Agricultural And Biological Chemistry**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 619-620, jun. 1966. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/00021369.1966.10858651.

O'SHAUGHNESSY, W. B. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah (*Cannabis Indica*), Their Effects on the Animal System in Health, and Their Utility in the Treatment of Tetanus and Other Convulsive Diseases. **The British and foreign medical review**, v. 10, n. 19, p. 225–228, 1840b.

O'SHAUGHNESSY, W. B.. Extract from a Memoir on the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah, (*Cannabis Indica*) their effects on the Animal system in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. **Journal of Asiatic Society of Bengal**, Bengala, v. 8, n. 93, p. 732-745, set. 1839a.

O'SHAUGHNESSY, W. B.. Extract from a Memoir on the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah, (*Cannabis Indica*) their effects on the Animal system in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases (Continued). **Journal of Asiatic Society of Bengal**, Bengala, v. 8, n. 94, p. 838-851, out. 1839b.

O'SHAUGHNESSY, W. B.. New Remedy for Tetanus and Other Convulsive Disorders. **The Lancet**, [S.L.], v. 34, n. 879, p. 539-541, 4 jul. 1840a. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)84415-4.

O'SHAUGHNESSY, W. B.. On the Preparations of Indian Hemp or Gunjah (*Cannabis indica*) Their effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment os Tetanus and Others Convulsive Diseases. **Provincial Medical Journal And Retrospect Of Medical Sciences**, Londres, v. 123, n. 1, p. 363-369, fev. 1843.

PACHER, P; KOGAN, N. M.; MECHOULAM, R.. Beyond THC and Endocannabinoids. **Annual Review Of Pharmacology And Toxicology**, [*s. l*], v. 60, n. 32, p. 1-23, 2020.

PEÇA, J.; FELICIANO, C.; TING, J. T.; WANG, W.; WELLS, M. F.; VENKATRAMAN, T. N.; LASCOLA, C. D.; FU, Z.; FENG, G.. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. **Nature**, [S.L.], v. 472, n. 7344, p. 437-442, 20 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/nature09965.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 147, n. 1, p. S163-S171, jan. 2006. Wiley. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406.

PERTWEE, R. G.. Pharmacological Actions of Cannabinoids. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, [S.L.], p. 1-51, 2005. Springer-Verlag. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-26573-2_1.

PERTWEE, R. G.. The ring test: a quantitative method for assessing the cataleptic effect of *cannabis* in mice. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 753-763, dez. 1972. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1972.tb06900.x.

PETRZILKA, T.; HAEFLIGER, W.; SIKEMEIER, C.. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. **Helvetica Chimica Acta**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 1102-1134, 1969. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/hlca.19690520427.

POLLIO, A.. The Name of *Cannabis*: a short guide for nonbotanists. ***Cannabis* And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 234-238, dez. 2016. Mary Ann Liebert Inc. http://dx.doi.org/10.1089/can.2016.0027.

POLEG, S.; KOURIEH, E.; RUBAN, A.; SHAPIRA, G.; SHOMRON, N.; BARAK, B.; OFFEN, D.. Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical *cannabis* treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 13 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01612-3.

PORTER, Amy C.; SAUER, John-Michael; KNIERMAN, Michael D.; BECKER, Gerald W.; BERNA, Michael J.; BAO, Jingqi; NOMIKOS, George G.; CARTER, Petra; BYMASTER, Frank P.; LEESE, A. Baker. Characterization of a Novel Endocannabinoid, Virodhamine, with Antagonist Activity at the CB1 Receptor. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [S.L.], v. 301, n. 3, p. 1020-1024, 1 jun. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). http://dx.doi.org/10.1124/jpet.301.3.1020.

RAJESH, M.; MUKHOPADHYAY, P.; BÁTKAI, S.; PATEL, V.; SAITO, K.; MATSUMOTO, S.; KASHIWAYA, Y.; HORVÁTH, B.; MUKHOPADHYAY, B.; BECKER, L.. Cannabidiol Attenuates Cardiac Dysfunction, Oxidative Stress, Fibrosis, and Inflammatory and Cell Death Signaling Pathways in Diabetic Cardiomyopathy. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 56, n. 25, p. 2115-2125, dez. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.033.

RAZDAN, R. K.. The Total Synthesis of Cannabinoids. **Total Synthesis Of Natural Products**, [S.L.], p. 185-262, 1 jan. 1981. John Wiley & Sons, Inc.. http://dx.doi.org/10.1002/9780470129678.ch2.

ROBERTSON, Larry W.; LYLE, Michael A.; BILLETS, S.. Biotransformation of cannabinoids by Syncephalastrum racemosum. **Biological Mass Spectrometry**, [S.L.], v. 2, n. 5, p. 266-271, out. 1975. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/bms.1200020505.

ROBIQUET, E. Rapport sur le Concours Relatif á l'Analyse du Chanvre, Présenté au nom de la Société de Pharmacie. **Journal de Pharmacie et de Chimie**, Paris, v. 31, p. 46-51, 1857.

ROSENTHAL, F.. The Herb: hashish versus medieval muslim society. **Man Versus Society In Medieval Islam**, [S.L.], p. 131-334, 1 jan. 2015. BRILL. http://dx.doi.org/10.1163/9789004270893_004.

RUSSELL, P. B.; TODD, A. R.; WILKINSON, S.; MACD., A. D.; WOOLFE, G.. *Cannabis indica*. Part VII. The relation between chemical constitution and hashish activity. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 169-172, 1941a. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9410000169.

RUSSELL, P. B.; TODD, A. R.; WILKINSON, S.; MACD., A. D.; WOOLFE, G.. *Cannabis indica*. Part VIII. Further analogues of tetrahydrocannabinol. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 826-829, 1941b. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9410000826.

RUSSO, E. B.; CUTTLER, C.; COOPER, Z. D.; STUEBER, A.; WHITELEY, V. L.; SEXTON, M.. Survey of Patients Employing Cannabigerol-Predominant *Cannabis* Preparations: perceived medical effects, adverse events, and withdrawal symptoms. ***Cannabis* And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 706-716, 1 out. 2022. Mary Ann Liebert Inc. http://dx.doi.org/10.1089/can.2021.0058.

SACY, A-I., S.. Memoir on the Dynasty of the Assassins, and on the Origin of Their Name. In: The History of the Assassins, von Hammer-Purgstall, J., editor. New York, Franklin, 1835.

SCHEFFER, I. E.; HALFORD, J. J.; MILLER, I.; NABBOUT, R.; SANCHEZ-CARPINTERO, R.; SHILOH-MALAWSKY, Y.; WONG, M.; ZOLNOWSKA, M.; CHECKETTS, D.; DUNAYEVICH, E.. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: results of a long: term open: label extension trial. **Epilepsia**, [S.L.], v. 62, n. 10, p. 2505-2517, 18 ago. 2021. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/epi.17036.

SCHLEIDER, Lihi Bar-Lev; MECHOULAM, Raphael; SABAN, Naama; MEIRI, Gal; NOVACK, Victor. Real life Experience of Medical *Cannabis* Treatment in Autism: analysis of safety and efficacy. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-7, 17 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y.

SCHLESINGER, S.. Untersuchung der *Cannabis sativa*. **Repertorium Für Pharmacie.**, Nürburg, v. 1, n. 1, p. 190-208, jan. 1840.

SCHULTES, R., KLEIN, W., PLOWMAN, T., & LOCKWOOD, T.. *Cannabis*: an Example of Taxonomic Neglect. **Botanical Museum Leaflets**, v. 23, n. 9, p. 337-367, fev. 1974. Harvard University Herbaria. Acesso em 21 de novembro de 2020. Disponível em http://www.jstor.org/stable/41762285

SCHULTZ, O.-E.; HAFFNER, G.. Zur Frage der Biosynthese der Cannabinole. **Archiv Der Pharmazie**, [S.L.], v. 293, n. 1, p. 1-8, 1960. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ardp.19602930102.

SHANI, A.; MECHOULAM, R.. A new type of cannabinoid. Synthesis of cannabielsoic acid A by a novel photo-oxidative cyclisation. **Journal Of The Chemical Society D**: Chemical Communications, [S.L.], n. 5, p. 273-274, 1970. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/c29700000273.

SHANI, A.; MECHOULAM, R.. Cannabielsoic acids. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 30, n. 15, p. 2437-2446, jan. 1974. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)97114-5.

SIEBOLD, L; BRADBURY, T. Note on The Alleged Presence of Nicotine in Indian Hemp. **Year Book of Pharmacy And Transactions**, London, p. 453-457, 1881.

SIEGEL, R. K.; HIRSCHMAN, A. E.. Edmond DeCourtive and the First Thesis on Hashish: a historical note and translation. **Journal Of Psychoactive Drugs**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 85-86, jan. 1991. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/02791072.1991.10472578.

SILVESTRI, C.; PARIS, D.; MARTELLA, A.; MELCK, D.; GUADAGNINO, I.; CAWTHORNE, M.; MOTTA, A.; MARZO, V.. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. **Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 1382-1390, jun. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.001.

SIMONSEN, J. L.; TODD, A. R.. *Cannabis indica*. Part X. The essential oil from Egyptian hashish. **Journal Of The Chemical Society (Resumed)**, [S.L.], p. 188-191, 1942. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/jr9420000188.

SMITH, T.; SMITH, H. Process for Preparing Cannabine (?), or Hemp Resin. **The Pharmaceutical Journal and Transactions**, London, v. 6, n. 4, p. 171-173, 1847.

SMITH, T; SMITH, H. Properties of Indian Hemp. **The Pharmaceutical Journal And Transactions**, [*s. l*], v. 8, n. 1, p. 36-37, 1848.

STABEN, J.; KOCH, M.; REID, K.; MUCKERHEIDE, J.; GILMAN, L.; MCGUINNESS, F.; KIESSER, S.; OSWALD, I. W. H.; KOBY, K. A.; MARTIN, T. J.. Cannabidiol and *cannabis*-inspired terpene blends have acute prosocial effects in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 17, p. 1-11, 16 jun. 2023. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2023.1185737.

STEEZE, A.. On the Chaschisch of the Arabs (*Cannabis sativa* or Hemp). **The Pharmaceutical Journal and Transactions**, London, v. 5, n. 2, p. 83-83, ago. 1845.

SUGIURA, T.; KONDO, S.; SUKAGAWA, A.; NAKANE, S.; SHINODA, A.; ITOH, K.; YAMASHITA, A.; WAKU, K.. 2-Arachidonoylgylcerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 215, n. 1, p. 89-97, out. 1995. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1995.2437.

TAYLOR, E. C.; LENARD, K.; SHVO, Y.. Active Constituents of Hashish. Synthesis of dl-Δ^6-3,4-*trans*-Tetrahydrocannabinol. **Journal of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 88, n. 2, p. 367-369, jan. 1966. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00954a039.

THIELE, E. A..; MARSH, E. D; A FRENCH, J.; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M.; BENBADIS, S. R; JOSHI, C.; LYONS, P. D; TAYLOR, A.; ROBERTS, C.; SOMMERVILLE, K.. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, mar. 2018. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3.

THIELE, E. A.; BEBIN, E. M.; FILLOUX, F.; KWAN, P.; LOFTUS, R.; SAHEBKAR, F.; SPARAGANA, S.; WHELESS, J.. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open: label extension trial. **Epilepsia**, [S.L.], v. 63, n. 2, p. 426-439, 27 dez. 2021. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/epi.17150.

TOUW, M.. The Religious and Medicinal Uses of *Cannabis* in China, India and Tibet. Journal Of Psychoactive Drugs, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 23-34, jan. 1981. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447.

TSCHEPPE, F.. **Chemische Untersunchung der Hanfblätter**. 1821. 30 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Tübingen, Tübingen, 1821.

THURGUR, H.; SCHLAG, A. K.; IVESON, E.; HOSSEINI, A.; LYNSKEY, M.; NUTT, D. J.. *Cannabis*-based medicinal products (CBMPs) for the treatment of Long COVID symptoms: current and potential applications. **Exploration Of Medicine**, [S.L.], p. 487-503, 31 ago. 2023. Open Exploration Publishing. http://dx.doi.org/10.37349/emed. 2023.00158.

TURNER, C. E.; ELSOHLY, M. A.; BOEREN, E. G.. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A Review of the Natural Constituents. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 169-234, mar. 1980. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/np50008a001.

ULISS, D. B.; RAZDAN, R. K.; DALZELL, H. C.. Stereospecific intramolecular epoxide cleavage by phenolate anion. Synthesis of novel and biologically active cannabinoids. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 96, n. 23, p. 7372-7374, nov. 1974. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja00830a045.

VALENTE, L.. Dall'Idrocarburo Estratto dalla Canapa. **Gazzeta Chimica Italiana**, Palermo, p. 196-198, 1881.

VALENTE, L.. Sull'essenza di Canapa. **Gazzeta Chimica Italiana**, Palermo, p. 479-481, 1880.

VALLE, J. R.. Considerações sôbre o Cânhamo, Maconha ou Diamba. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São P.o, v. 21, n. 1, p. 83-98, 1961.

VIGNOLO, G. Sull'essenza di *Cannabis indica*. **Gazzeta Chimica Italiana**, Palermo, p. 110-114, 1895.

WEISS, L.; ZEIRA, M.; REICH, S.; SLAVIN, S.; RAZ, I.; MECHOULAM, R.; GALLILY, R.. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 244-249, jan. 2008. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.029.

WRIGHT, S.; GUY, G.. Licensed *Cannabis*-Based Medicines: Benefits and Risks. In: PERTWEE, R. G. **Handbook of *Cannabis***. Oxford: Oxford, 2014. p. 373-392.

WOLLNER, H. J.; MATCHETT, J. R.; LEVINE, J.; LOEWE, S. Isolation of a Physiologically Active Tetrahydrocannabinol from *Cannabis Sativa* Resin. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 26-29, jan. 1942. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/ja01253a008.

WOOD, T. B.; SPIVEY, W. T. N.; EASTERFIELD, T. H.. Cannabinol. **Proceedings Of The Chemical Society (London)**, [S.L.], v. 14, n. 191, p. 66-67, 1898. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/pl8981400061.

WOOD, T. B.; SPIVEY, W. T. N.; EASTERFIELD, T. H.. III.—Cannabinol. Part I. **Journal of the Chemical Society, Trans.**, [S.L.], v. 75, p. 20-36, 1899. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/ct8997500020.

WOOD, T. B.; SPIVEY, W. T. N.; EASTERFIELD, T. H.. XL.—Charas. The resin of Indian hemp. **Journal of the Chemical Society, Trans.**, [S.L.], v. 69, p. 539-546, 1896. Royal Society of Chemistry (RSC). http://dx.doi.org/10.1039/ct8966900539.

WORK, T. S.; BERGEL, F.; TODD, A. R.. The active principles of *Cannabis indica* resin. I. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 123-127, 1 jan. 1939. Portland Press Ltd.. http://dx.doi.org/10.1042/bj0330123.

YAMAMOTO, I.; GOHDA, H.; NARIMATSU, S.; WATANABE, K.; YOSHIMURA, H.. Cannabielsoin as a new metabolite of cannabidiol in mammals. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 541-546, nov. 1991. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(91)90360-e.

YAMAMOTO, I.; GOHDA, H.; NARIMATSU, S.; YOSHIMURA, H.. Identification of cannabielsoin, a new metabolite of cannabidiol formed by guinea-pig hepatic microsomal enzymes, and its pharmacological activity in mice. **Journal Of Pharmacobio-Dynamics**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 833-838, 1988. Pharmaceutical Society of Japan. http://dx.doi.org/10.1248/bpb1978.11.833.

YAMAMOTO, I.; GOHDA, H.; NARIMATSU, S.; YOSHIMURA, H.. Mechanism of biological formation of cannabielsion from cannabidiol in the guinea-pig, mouse, rat and rabbit. **Journal Of Pharmacobio-Dynamics**, [S.L.], v. 12, n. 8, p. 488-494, 1989. Pharmaceutical Society of Japan. http://dx.doi.org/10.1248/bpb1978.12.488.

YAMAUCHI, Tatsuo; SHOYAMA, Yukihiro; ARAMAKI, Hanichiro; AZUMA, Tomoko; NISHIOKA, Itsuo. Tetrahydrocannabinolic Acid, a Genuine Substance of Tetrahydrocannabinol. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 15, n. 7, p. 1075-1076, 1967. Pharmaceutical Society of Japan. http://dx.doi.org/10.1248/cpb.15.1075.

YESHURUN, M.; SHPILBERG, O.; HERSCOVICI, C.; SHARGIAN, L.; DREYER, J.; PECK, A.; ISRAELI, M.; LEVY-ASSARAF, M.; GRUENEWALD, T.; MECHOULAM, R.. Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: results of a phase ii study. **Biology Of Blood And Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 1770-1775, out. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.018.

ZUARDI, A. W.. History of *cannabis* as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 153-157, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015.

ZYLLA, D. M.; EKLUND, J.; GILMORE, G.; GAVENDA, A.; GUGGISBERG, J.; VAZQUEZBENITEZ, G.; PAWLOSKI, P. A.; ARNESON, T.; RICHTER, S.; BIRNBAUM, A. K.. A randomized trial of medical *cannabis* in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 29, n. 12, p. 7471-7478, 4 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06301-x.

FABIO BATISTA DA COSTA - possui graduação em Bacharelado com Atribuições Tecnológicas, graduação em Licenciatura Plena e mestrado em Química pela Universidade Federal do Piauí. Doutorando em Química nesta mesma universidade na área de Síntese Orgânica. Atualmente é professor do Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Piauí, atuando principalmente em química de produtos naturais e pesquisa em ensino de química.

ANTÔNIA MARIA DAS GRAÇAS - Lopes Citó é graduada em farmácia com habilitação em análises clínicas. É doutora em Ciência pela Universidade Estadual de Campinas. Atualmente é Professora Titular (aposentada) da Universidade Federal do Piauí e Professora Senior e orientadora (mestrado e doutorado) do Programa de Pós-Graduação em Química. Participou de vários projetos de pesquisa, tendo coordenado alguns. Atua na área de Química, com ênfase em Síntese Orgânica e Química de Produtos Naturais: Óleos Essenciais, Plantas apícolas, Própolis, Mel, Pólen, LCC (Líquido da Castanha de Caju), estudando composição química e atividade biológica.

DANIELLE DA COSTA SILVA - é Graduada em Química. Especialização em Informática em Saúde. Doutorado na área de Ciência & Tecnologia/ Química. Pós-Doutorado em Química. Atua há mais de 15 anos com Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) nas áreas de Química de Produtos Naturais, Química Computacional (Teórica, Quântica – Quimioinformática), Química Medicinal Farmacêutica e Bioinformática. Vivência no engajamento do Ecossistema de Inovação Científico Tecnológico Nacional e Internacional (Universidades, ICT´s e Startups), com fomento à Inovação. Vivência na Gestão da Inovação. Vivência com Drug Design, Drug Discovery implementados com métodos de Inteligência Artificial (IA), Computação de Alto Desempenho (HPC), Modelagem Preditiva, Análises Multivariadas (estatística), Modelagem in silico, Farmacocinética e Toxicologia (ADMET), Farmacologia, Boas Práticas Laboratoriais (BPL), ensaios biológicos in vivo, in vitro, Ensaios Microbiológicos, Gamificação, Aprendizagem Criativa e Ensino de Química. Mentora de competições que visam estimular a criatividade e a visão empreendedora de Startups e projetos de inovação, desenvolvendo soluções inovadoras para problemas reais da indústria brasileira. Docente, Consultora e Revisora científica. Perita em Química Farmacêutica habilitada pelo CRQ IV. Atualmente é Membro da Comissão Técnica de Serviços de Saúde (CTSS) e da Comissão Técnica de Química Farmacêutica do Conselho Regional de Química – CRQ IV.

Canabinoides:

aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2023

Canabinoides:

aspectos histórico-culturais, químicos e farmacológicos

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2023